Reaktionen mit Dihydropyran

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Dieter Egle

aus Heilbronn a. N.

1969

Reaktionen mit Dihydropyran

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Dieter Egle

aus Heilbronn a. N.

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.1969

Dekan: Professor Dr. A. Seilacher

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meiner Mutter

Die vorliegende Arbeit wurde im September 1967 unter Anleitung von Herrn Professor Dr.H. AUTERHOFF am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im Oktober 1969 abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. AUTERHOFF,
danke ich für die Anregungen und die Unterstützung bei dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 1

2. Theoretischer Teil 3

2.1. Stoffe mit alkoholischer Hydroxylgruppe 3
2.1.1. Stoffe mit primärer alkoholischer Hydroxylgruppe. . 4
2.1.2. Stoffe mit sekundärer alkoholischer Hydroxylgruppe. 12
2.1.3. Stoffe mit tertiärer alkoholischer Hydroxylgruppe . 31

2.2. Stoffe mit phenolischer Hydroxylgruppe. 35

2.3. Verschiedene Stoffe mit Hydroxylgruppen 56
2.3.1. Steroide. 56
2.3.2. Purine. 63
2.3.3. Aldehydhydrate. 65

2.4. Amine 66

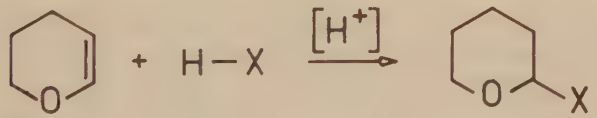
3. Zusammenfassung 68

4. Beschreibung der Versuche . 70

1. Einleitung

R.Paul[1] berichtet 1934 über Additionsreaktionen von Alkoholen mit 2,3-Dihydro-4H-pyran. Näher untersucht wurden diese Reaktionen von Woods und Kramer[2] sowie von Parham und Anderson[3], wobei neben den Reaktionsprodukten aliphatischer auch solche aromatischer Alkohole und Phenole beschrieben werden. In neuerer Zeit wird die Additionsreaktion an 2,3-Dihydro-4H-pyran (I) vor allem zum Schutz von Hydroxylgruppen in Steroiden angewandt, da durch Behandlung mit Säure rasch die Hydroxyverbindung zurückgewonnen werden kann.

Dihydropyran addiert außer den Hydroxylgruppen enthaltenden Verbindungen auch Mercaptane[4,5], Halogene und Halogenwasserstoffe[1] sowie Aminogruppen enthaltende Verbindungen[6,7] nach folgender Gleichung, wobei X = OH, OR, SH, Cl und NHR sein kann:



I

---

1) R.Paul, Bull.Soc.chim. France 1934, 973.
2) G.F.Woods u. D.N.Kramer, J.Amer.chem.Soc. 69, 2246 (1947).
3) W.E.Parham u. E.L.Anderson, J.Amer.chem.Soc.70,4187(1948).
4) F.Kipnis u. J.Ornfelt, J.Amer.chem.Soc. 73, 822 (1951).
5) W.E.Parham u. D.M.DeLaitsch, J.Amer.chem.Soc.76,4962(1954).
6) C.Glacet, Bull.Soc.chim. France 1954, 575.
7) A.J.Speziale, K.W.Ratts und G.J.Marco, J.org.Chemistry 26, 4311 (1961).

Da sich bei dieser Additionsreaktion im Pyranring am C-6 ein neues Asymmetriezentrum bildet, kann man annehmen, daß diese Additionsprodukte aus zwei stereoisomeren Formen bestehen. Eine Trennung ist bisher nur in ganz wenigen Fällen erfolgt, so die Trennung des Dehydroepiandrosterontetrahydropyranyläthers in zwei stereoisomere Formen[8] und der razemischen- und meso-Äther des Hydrochinons[9]. Eine Zuordnung der erhaltenen Kristallfraktionen zur razemischen oder Meso-Form im letzteren Fall ist allerdings nicht erfolgt.

Wir haben verschiedene, möglichst einander in der Größe der Moleküle entsprechende Stoffe mit 2,3-Dihydro-4H-pyran umgesetzt, um die Reaktionsbedingungen genauer kennenzulernen. Dabei haben wir versucht, die Umsetzungen unter ungefähr gleichen Bedingungen durchzuführen, und haben Stoffe mit primärer, sekundärer und tertiärer alkoholischer Hydroxylgruppe und Amine zur Reaktion verwendet.

---

8) C.W.Greenhalgh, H.B.Henbest und E.R.H.Jones, J.chem.Soc. (London) 1951, 1190.

9) R.Stern, J.English jr. und H.G.Cassidy, J.Amer.chem.Soc. 79, 5797 (1957).

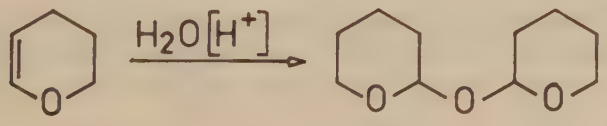
2. Theoretischer Teil

2.1. Stoffe mit alkoholischer Hydroxylgruppe

Die Anlagerung von Alkoholen an Dihydropyran geht unter Verwendung saurer Katalysatoren sehr leicht vor sich[10]. Der entsprechende Alkohol wird in äquivalenter Menge mit Dihydropyran gemischt, mit wenig Katalysator versetzt, kräftig geschüttelt und einige Stunden stehen gelassen. Danach wird destilliert unter Zusatz von wenig festem Kaliumhydroxid zur Bindung des sauren Katalysators. Der erhaltene Äther wird durch nochmalige Destillation oder durch Umkristallisieren gereinigt.

Als Katalysatoren kommen u.a. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Phosphoroxychlorid und p-Toluolsulfonsäure in Frage, wobei wir letzterer den Vorzug gegeben haben. p-Toluolsulfonsäure wird beim Trocknen im Vakuum (über 56°) kristallwasserfrei und kann dann, ohne daß sie Verharzung des Dihydropyrans hervorruft, verwendet werden.

2,3-Dihydro-4H-pyran (zuweilen nicht korrekt auch als 3,4-Dihydro-2H-pyran bezeichnet) ist eine farblose Flüssigkeit von eigenartigem Geruch, die unter katalytischem Einfluß von Säuren bei Wasserzusatz leicht polymerisiert. Es entstehen dabei in heftiger Reaktion braune bis schwarze harzige Produkte, die nur schwer in Lösung zu bringen sind. Einfachstes Polymerisationsprodukt ist der Bis(tetrahydropyranyl)äther:

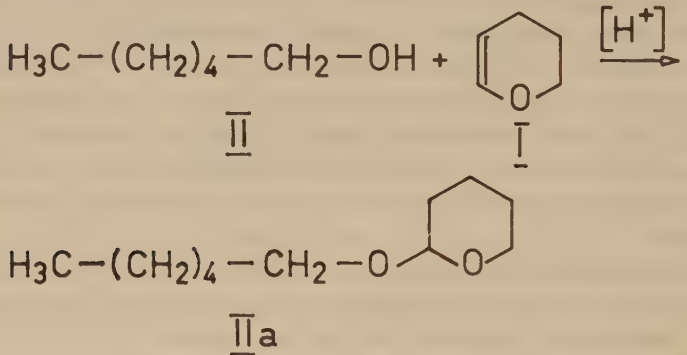


---

10) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Auflage, 6/4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966 (S. 368).

2.1.1. Stoffe mit primärer alkoholischer Hydroxylgruppe

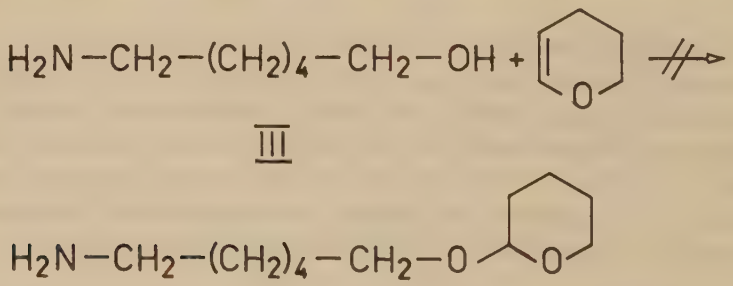
1-Hexanol (II) wird leicht an Dihydropyran (I) addiert. Bei der Umsetzung entsteht 1-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (IIa), eine farblose, klare Flüssigkeit von fast aromatischem Geruch.



II I

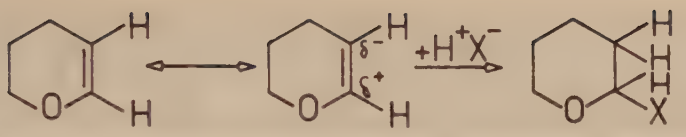
IIa

Um festzustellen, welchen Einfluß ein basischer Substituent im Hexanol auf die Reaktion mit Dihydropyran ausübt, haben wir 6-Amino-1-hexanol (III) mit I umgesetzt.

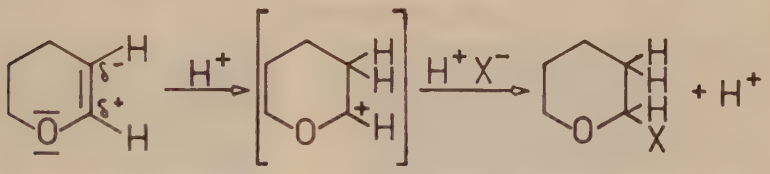


III

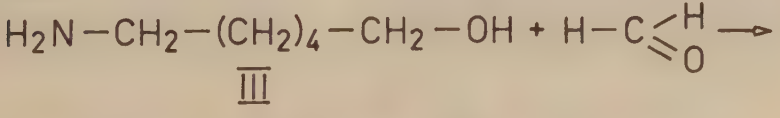
Entgegen unseren Erwartungen haben wir keinerlei Reaktionsprodukt erhalten. Nach R.Paul[1] ist folgender Reaktionsmechanismus anzunehmen, wobei in diesem Fall $X^{\ominus} = {}^{\ominus}O\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_5\text{-}NH_2$ bedeutet:



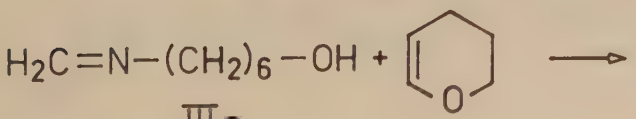
Da allgemein die Reaktion ohne Katalysator nicht oder nur sehr schwer vor sich geht, kann zusätzlich folgende Stufe formuliert werden:



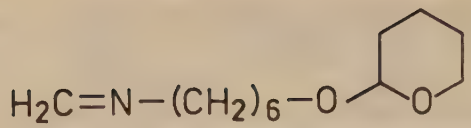
Es sind mehrere Erklärungen möglich, weshalb Aminohexanol und, wie sich später zeigt, auch andere basische Alkohole und Phenole unter den oben angegebenen normalen Reaktionsbedingungen nicht mit Dihydropyran reagieren. Eventuell fängt die Aminogruppe das Proton des Katalysators ab, so daß die katalytische Wirkung der zugesetzten Säure verloren geht. Wird die Aminogruppe mit Formaldehyd zum Azomethin (IIIa) umgesetzt, dann geht der basische Charakter verloren, das Proton des Katalysators kann nicht mehr abgefangen werden und die Addition an Dihydropyran müßte gelingen. Bei der Umsetzung mit Formaldehyd entstand neben polymeren Produkten das auf Grund der Molekulargewichtsbestimmung monomere N-Methylen-6-aminohexanol-(1) (IIIa), das bei der Addition an Dihydropyran in guter Ausbeute N-Methylen-6-aminohexyl-(1)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (IIIb) ergab. Es ist eine klare farblose Flüssigkeit.



III

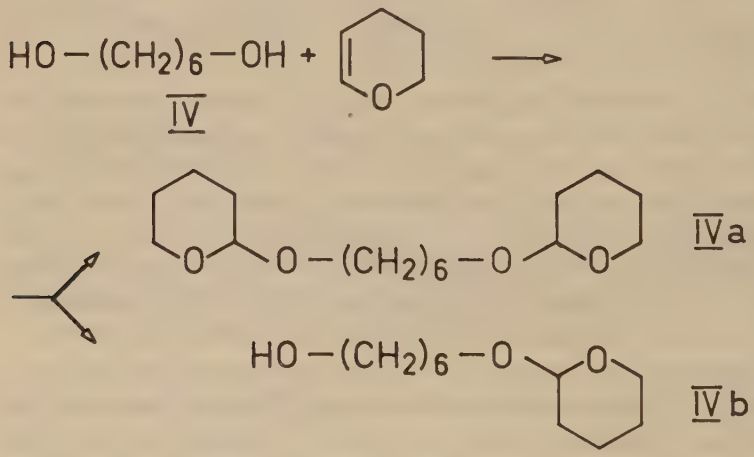


IIIa



III b

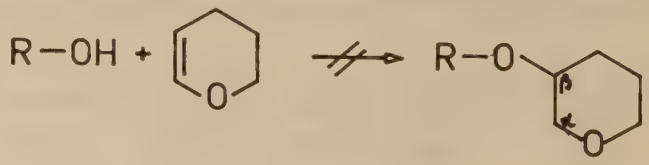
Ersetzt man die Aminogruppe des 6-Amino-1-hexanol durch eine OH-Gruppe, so erhält man 1,6-Hexandiol (IV). Wird dieses mit I umgesetzt, dann bildet sich in etwa 50 %iger Ausbeute der 1,6-Hexyl-bis(2-tetrahydropyranyl)äther (IVa) und in geringer Menge (etwa 20 %) der Monoäther (IVb), obwohl I im Überschuß vorhanden gewesen ist.



IV a

IV b

Die IR-Spektren der Tetrahydropyranyläther zeigen meist deutlich 4 Banden zwischen 1000 und 1200 cm^{-1}. Sie können den verschiedenen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen der C-O-C-O-C-Gruppierung zugeordnet werden. Damit läßt sich eine auch theoretisch schlecht denkbare Addition des Alkohols in ß-Stellung des 2,3-Dihydro-4H-pyrans zum ß-Tetrahydropyranyläther ausschließen, da darin eine C-O-C-O-C-Gruppierung nicht vorhanden ist.



Das IR-Spektrum des 1,6-Hexyl-bis(2-tetrahydropyranyl)-äthers (Abb. 1) weist 4 stark ausgeprägte Banden bei 1016 cm^{-1}, 1070 cm^{-1}, 1115 cm^{-1} und 1130 cm^{-1} auf, die diesen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen zugeordnet werden können. Im IR-Spektrum des 1-Hexyl-tetrahydropyranyläthers (Abb. 2) sind lediglich 3 starke Banden bei 1016 cm^{-1}, 1070 cm^{-1} und 1120 cm^{-1} der C-O-Valenzschwingungen zu sehen.

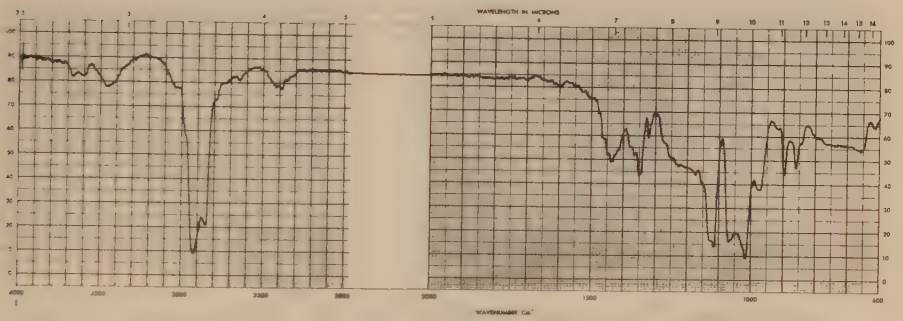


Abb. 1: IR-Spektrum (Chloroform) von 1,6-Hexyl-bis(2-tetrahydropyranyl)äther (IVa).

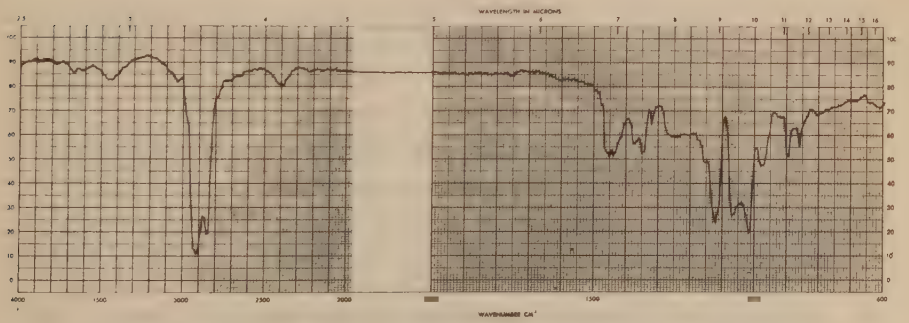
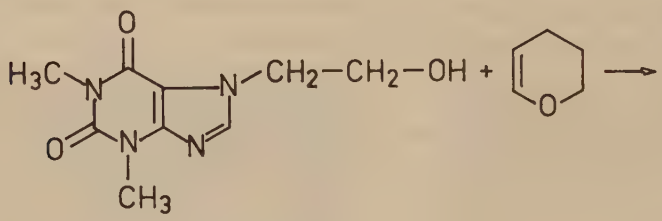
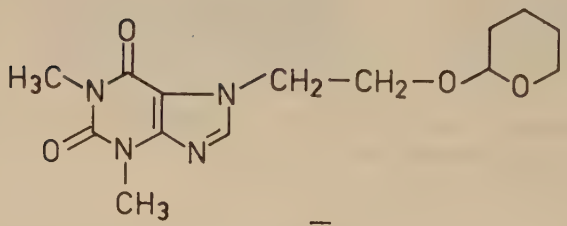


Abb. 2: IR-Spektrum (Chloroform) von 1-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (IIa).

Ein pharmazeutisch angewandter Stoff von komplizierterer Struktur mit primärer alkoholischer OH-Gruppe ist das 7-Hydroxyäthyltheophyllin (= Cordalin^{R}) (V). Bei der Umsetzung mit I entsteht in 75 %iger Ausbeute der entsprechende Tetrahydropyranyläther (Va). Durch Umkristallisieren aus absolutem Äther erhält man das reine Produkt als weiße Kristalle.



V



Va

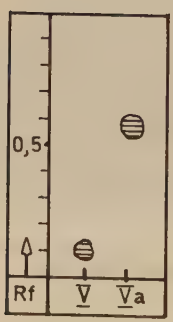


Abb. 3:
Schematisches DC des Hydroxyäthyltheophyllins (V) und seines Tetrahydropyranyläthers (Va) auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Chloroform/Methanol 20 + 1
Detektion unter UV-Licht bei 254 nm.

Das IR-Spektrum von Tetrahydropyranyl-(2)-7-hydroxyäthyl-theophyllin (Va) zeigt neben den Banden bei 1655 cm^{-1}, die der Amidstruktur in 2-Stellung, und bei 1700 cm^{-1}, die der Amidstruktur in 4-Stellung zugeordnet werden können, die charakteristischen C-O-Valenzschwingungen der Tetrahydropyranyläther bei 1020 cm^{-1}, 1065 cm^{-1}, 1120 cm^{-1} und 1130 cm^{-1}.

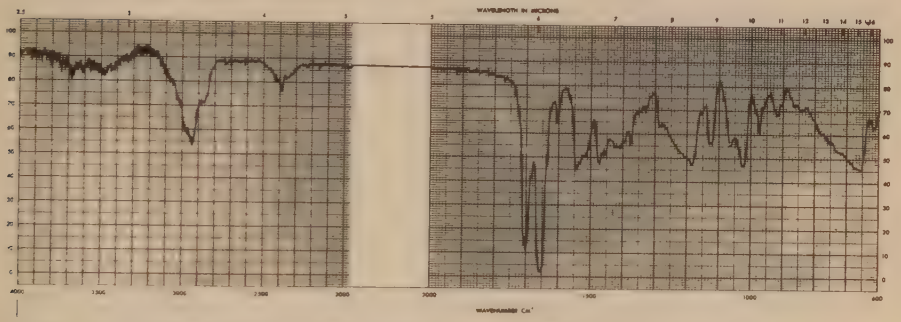
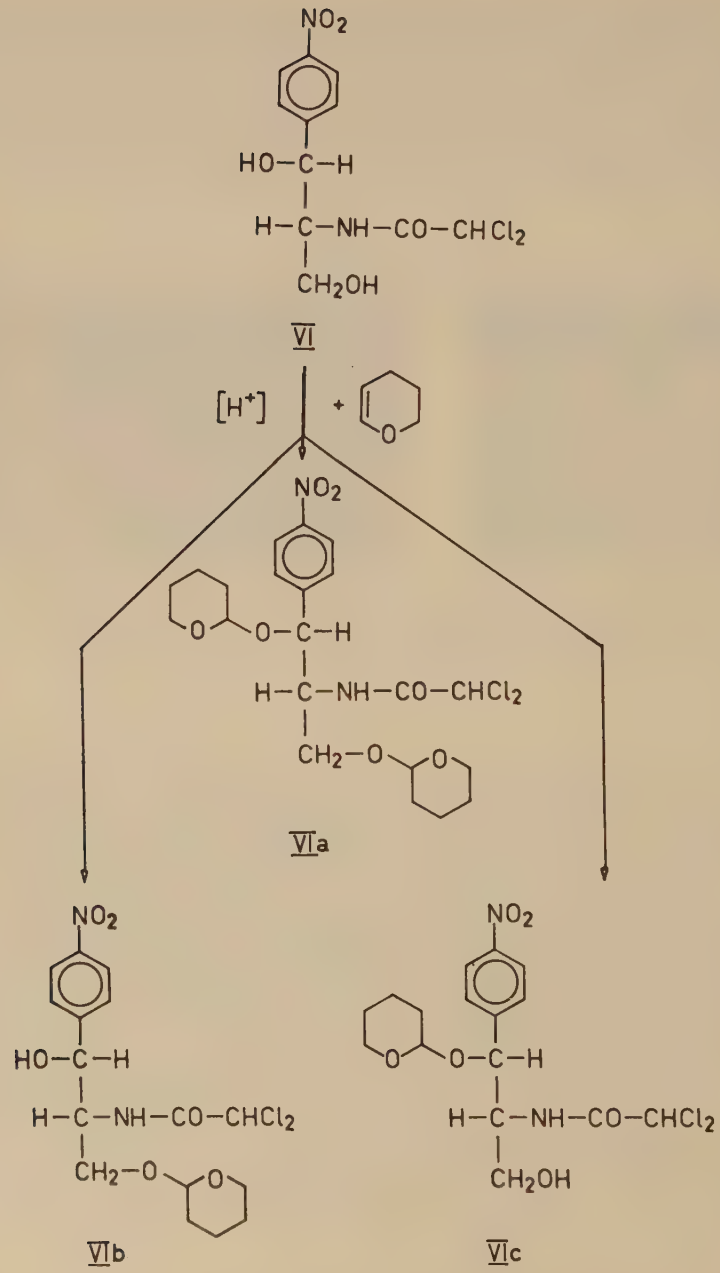


Abb. 4: IR-Spektrum (Chloroform) von Tetrahydropyranyl-(2)-hydroxyäthyltheophyllin (Va).

Setzt man Chloramphenicol (VI), das eine primäre und eine sekundäre alkoholische Gruppe im Molekül besitzt, mit Dihydropyran (I) um, so sollte man ein Reaktionsgemisch aus 2 Mono- und 1 Bis(tetrahydropyranyl)äther erwarten dürfen. Wir haben Chloramphenicol mit der doppelten und der achtfachen äquivalenten Menge I umgesetzt und jeweils ein dickflüssiges Gemisch aus 3-4 Stoffen erhalten, wobei immer noch ein Rest nicht umgesetztes Chloramphenicol übrig geblieben ist.

Bei der Umsetzung mit der achtfachen Menge I entsteht mehr Substanz VIa und weniger Substanz VIb als bei der Umsetzung mit der doppelten Menge I. Das würde eine Zuordnung von VIa als Bis(tetrahydropyranyl)äther erlauben (DC siehe Abb. 5). VIb ist wahrscheinlich der Äther aus der primären Hydroxylgruppe und I, da dieses OH gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe aus steri-


NO2
HO–C–H
H–C–NH–CO–CHCl2
CH2OH
VI
[H+]
+
O
NO2
O
O–C–H
H–C–NH–CO–CHCl2
CH2–O
O
VIa
NO2
HO–C–H
H–C–NH–CO–CHCl2
CH2–O
O
VIb
NO2
O
O–C–H
H–C–NH–CO–CHCl2
CH2OH
VIc

schen Gründen bevorzugt sein dürfte. VIc ist dann der zweite mögliche Mono(tetrahydropyranyl)äther.

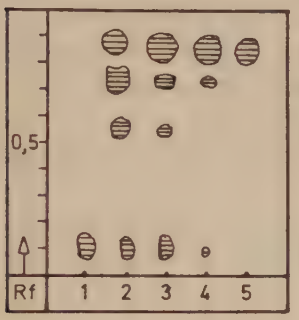


Abb. 5:
Schematisches DC von Chloramphenicol und dessen Reaktionsprodukten mit Dihydropyran (I) auf Kieselgel HF 254 "Merck".

Fließmittel: Chloroform/Diäthylamin 90 + 10

Sprühreagens:
Rhodamin B 0,5 % in Äthanol 96 %.

1 = Chloramphenicol (VI)
2 = VI + 2 Äquivalente I
3 = VI + 8 Äquivalente I
4 = Ausfällung mit n-Hexan aus absolutem Äther
5 = Säulenchromatographische Extraktion

Wir haben versucht, das entstandene Gemisch säulenchromatographisch mit Chloroform über Kieselgel (0,2 - 0,5 mm) zu trennen. Substanz VIa ist dc rein gewonnen worden, die Elementaranalyse entsprach aber nur schlecht den berechneten Werten. Auch aus dem von VIa aufgenommenen Kernresonanzspektrum erhält man durch Integration eine Anzahl von 31 Protonen, während der Bis(tetrahydropyranyl)äther nur 28 Protonen enthalten dürfte.

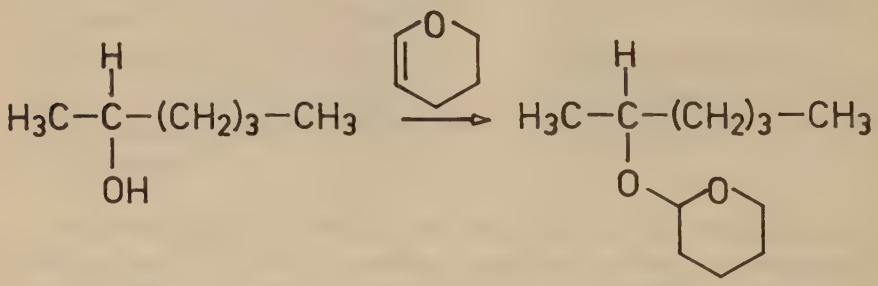
Um VIa rein zu isolieren, wurde auch versucht, das Reaktionsgemisch in absolutem Äther zu lösen und den Bis(tetrahydropyranyl)äther mit n-Hexan auszufällen, dabei aber nur eine Anreicherung der Substanz VIa erzielt (siehe DC Abb. 5).

Zusammenfassend kann gesagt werden: Substanzen mit primärer alkoholischer Hydroxylgruppe wie 1-Hexanol (II), Hexandiol-(1,6) (IV) und 7-Hydroxyäthyltheophyllin (V) addieren Dihydropyran (I) leicht, während das basische 6-Aminohexanol-(1) (III) kein Reaktionsprodukt gibt. Chloramphenicol (VI) reagiert mit I, wir haben aber kein einwandfreies Reaktionsprodukt isolieren können.

2.1.2. Stoffe mit sekundärer alkoholischer Hydroxylgruppe

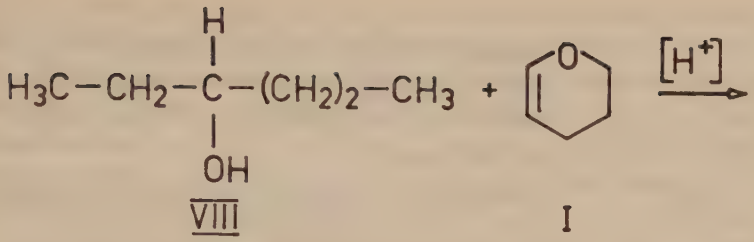
Der einfachste sekundäre Hexylalkohol 2-Hexanol (VII) addiert Dihydropyran bei Raumtemperatur zu 2-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (VIIa), einer farblosen Flüssigkeit von starkem, beinahe aromatischem Geruch.

In der Reaktionsfähigkeit zeigt sich im Vergleich zum primären 1-Hexanol kein Unterschied, wir haben VIIa in 78 %iger Ausbeute erhalten [zum Vergleich: 1-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther 83 %].

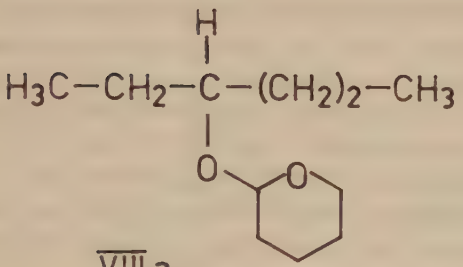


VII VIIa

Wird der sekundäre Alkohol mit der OH-Gruppe in 3-Stellung (VIII) eingesetzt, so wird auch hier Dihydropyran addiert, was bei Raumtemperatur leicht vor sich geht. Es bildet sich der 3-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (VIIIa) in 71 %iger Ausbeute.

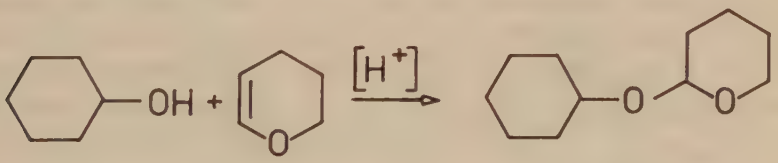


VIII I



VIII a

Beim primären und den sekundären n-Hexylalkoholen hat die Stellung der Hydroxylgruppe nur einen sehr geringen Einfluß auf die Additionsfähigkeit an Dihydropyran, wie die ungefähr gleichen Ausbeuten an entsprechenden Tetrahydropyranyläthern zeigen. Im Cyclohexanol (IX) ist die Hydroxylgruppe sterisch ebenfalls nicht behindert und sollte daher eine fast quantitative Addition an I ergeben.



IX I IX a

Nach der Umsetzung von IX mit der äquivalenten Menge I wurde unter Rühren und Zusatz von wenig p-Toluolsulfonsäure bei der Destillation des Reaktionsgemisches 73 % dc reiner Cyclohexyltetrahydropyranyl-(2)-äther (IXa) erhalten (DC siehe Abb. 6).

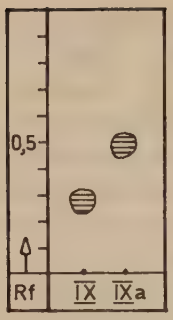
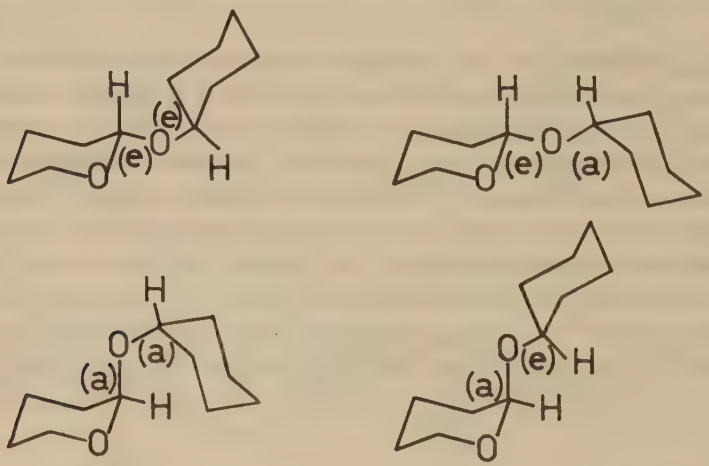


Abb. 6:
Schematisches DC von Cyclohexanol (IX) und Cyclohexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (IXa) auf Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens.

Fließmittel: Benzol/Chloroform/Essigsäure-äthylester 60 + 20 + 20

Sichtbarmachung im UV-Licht und in der Jodkammer.

Cyclohexan und Tetrahydropyran liegen normalerweise in der gegenüber der Wannenform energieärmeren und damit stabileren Sesselform vor. Die Verknüpfung der beiden Ringe durch die Ätherbrücke ist in $2^2 = 4$ verschiedenen Formen möglich, da der Sauerstoff an jedem Ring axial oder äquatorial gruppiert sein kann:



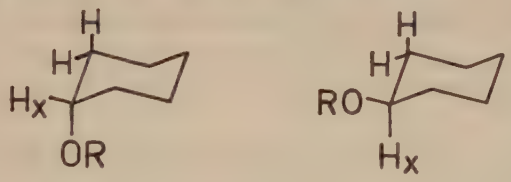
Die Zuordnung der Konfiguration von starren Cyclohexanderivaten, die in der Sesselkonformation vorliegen, ist meist auf Grund der Kernresonanzspektren möglich[11]. Ein Kriterium für

---

11) H.Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, Springer-Verlag, Berlin 1965.

die Zuordnung stellt die Bandenbreite des Signals dar. Diese ist abhängig von der Zahl und Orientierung der Nachbarprotonen. Sie setzt sich zusammen aus den einzelnen Kopplungskonstanten. Die Werte dieser Konstanten[12)13)] betragen für eine Kopplung benachbarter axialer Protonen J_{aa} = 8 - 15 Hz, für eine Kopplung zwischen einem axialen und einem äquatorialen Proton sowie zwischen zwei äquatorialen Protonen $J_{ae} = J_{ee}$ = 2,5 - 5,5 Hz.

Die Bandenbreite eines äquatorialen Protons (H_x in A, Abb.7) wird nach Feltkamp, Franklin, Thomas und Brügel[14)] bei 1/6 der maximalen Bandenhöhe, die eines axialen Protons (H_x in B,Abb.7) bei 1/4 der maximalen Bandenhöhe gemessen.



A Abb. 7 B

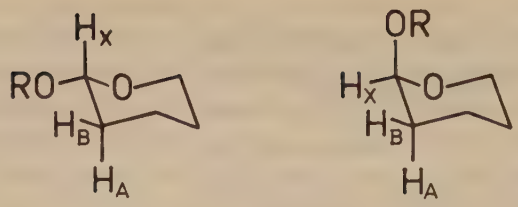
Im Kernresonanzspektrum des Cyclohexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (IXa) (Abb. 10) erscheint bei τ = 5,11 ppm ein Signal für ein Proton, das dem Proton am C-2 des Tetrahydropyranringes zuzuordnen ist. Die Signale im Bereich von τ = 5,71 bis 6,50 ppm sind den beiden geminalen Protonen am C-6 des Tetrahydropyrans und dem Proton am C-1 des Cyclohexanrings zuzuordnen. Die Bandenbreite des Signals bei τ = 5,11 ppm beträgt 10 Hz. Steht das Proton am C-2 axial (H_x in A, Abb. 8), dann gilt für die Bandenbreite $1 J_{AX} + 1 J_{BX} = 1 J_{aa} + 1 J_{ea}$. Im Mittel beträgt die Bandenbreite für diesen Fall 16 Hz.

---

12) R.U.Lemineux, R.K.Kullnig, H.J.Bernstein und W.G.Schneider, J.Amer.chem.Soc. 80, 6098 (1958).

13) D.H.Williams, N.S.Bhacca, J.Amer.chem.Soc. 86, 2742 (1964).

14) H.Feltkamp, N.C.Franklin, K.D.Thomas, W.Brügel, Liebigs Ann.Chem. 683, 64 (1965).



A Abb. 8 B

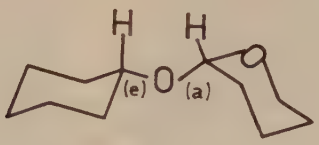
Steht das Proton am C-2 äquatorial (H_X in B, Abb. 8), dann gilt für die Bandenbreite $1\,J_{AX} + 1\,J_{BX} = 1\,J_{ae} + 1\,J_{ee}$, der Mittelwert dafür beträgt 6 Hz. Daraus läßt sich folgern, daß das Proton am C-2 im Cyclohexyl-tetrahydropyranyläther auf Grund der Bandenbreite von 10 Hz überwiegend äquatorial steht.

Für das Proton am C-1 des Cyclohexanrings bestehen folgende zwei Möglichkeiten:

A Abb. 9 B

Im Falle der Abb. 9, A gilt für die Bandenbreite $2\,J_{AX} + 2\,J_{BX} = 2\,J_{aa} + 2\,J_{ea}$ mit dem Mittelwert 30 Hz, für Abb. 9, B gilt $2\,J_{AX} + 2\,J_{BX} = 2\,J_{ae} + 2\,J_{ee}$ mit dem Mittelwert 11,5 Hz. Im NMR-Spektrum von IXa ist für die Bandenbreite des Protons am C-1 der Wert bei $\tau = 6{,}30$ ppm nicht genau festzustellen, doch ist die Breite wesentlich näher bei 30 Hz als bei 11,5 Hz. Deshalb ist für das Proton am C-1 die axiale Stellung wahrscheinlich. Die bevorzugte Konfiguration des Cyclohexyl-tetra-

hydropyranyl-(2)-äthers (IXa) dürfte damit folgende sein:



IXa

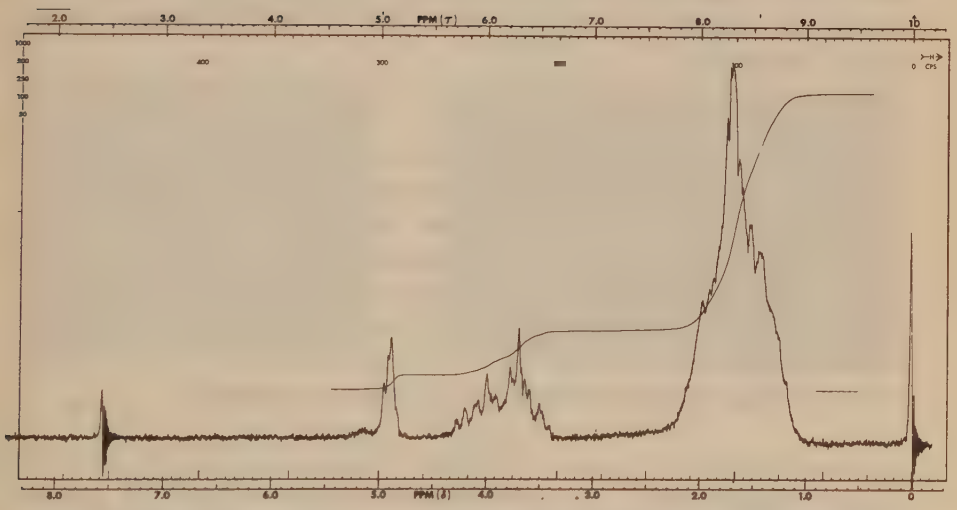
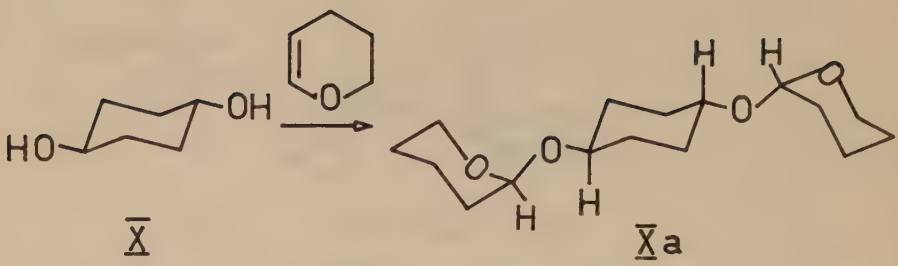


Abb. 10: NMR-Spektrum von Cyclohexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (IXa) in $CDCl_3$.

Bei der Addition von 1,4-Cyclohexandiol (X) an Dihydropyran erhält man in geringerer Ausbeute (etwa 45 %) den 1,4-Cyclohexyl-bis(tetrahydropyranyl)äther (Xa). Die Substanz besteht aus weißen Kristallen, die nach Umkristallisieren aus n-Hexan bei 95° schmelzen. Unter der Annahme, daß die Konfiguration analog der des Monotetrahydropyranyläthers (IXa) ist, gilt für die Umsetzung folgende Gleichung:



X

Xa

Der bei der Reaktion teilweise gebildete Monotetrahydropyranyläther des Cyclohexandiol-(1,4) wurde nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Die IR-Spektren der bisher dargestellten Tetrahydropyranyläther der verschiedenen Hexanole zeigen im Bereich von etwa 1000 cm^{-1} bis 1200 cm^{-1} vier Banden der gekoppelten C-O-Valenzschwingungen (siehe S. 6), eine Ausnahme bildet der 1-Hexyltetrahydropyranyläther, der nur drei scharfe Banden aufweist. Die für die freie alkoholische OH-Gruppe charakteristische OH-Valenzschwingung zwischen 3400 cm^{-1} und 3650 cm^{-1} ist bei allen diesen Äthern erwartungsgemäß nicht mehr vorhanden.

Tetrahydropyranyläther von	Wellenzahlen-Bereich [cm^{-1}]				Abb.Nr.
1-Hexanol		1016	1070	1120	2
2-Hexanol	990	1015	1070	1128	11
3-Hexanol	998	1020	1070	1125	12
Cyclohexanol	996	1018	1070	1126	13
1,4-Cyclohexandiol	1015	1060	1112	1127	14
1,6-Hexandiol	1016	1070	1115	1130	1

Tabelle 1: Wellenzahlen der verschiedenen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen der Hexyl-tetrahydropyranyläther.

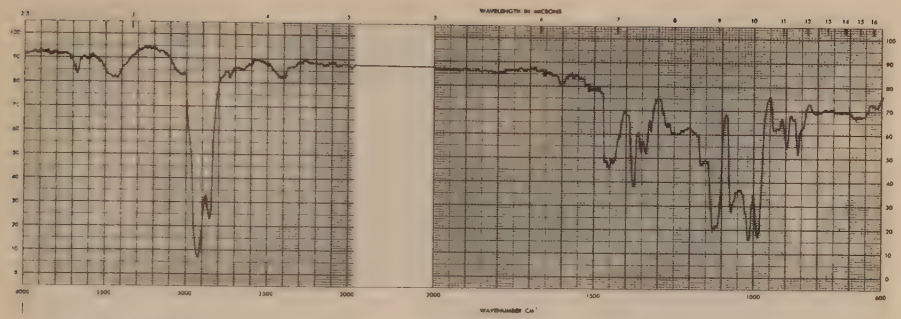


Abb. 11: IR-Spektrum (Chloroform) von 2-Hexyl-tetrahydro-pyranyl-(2)-äther (VIIa).

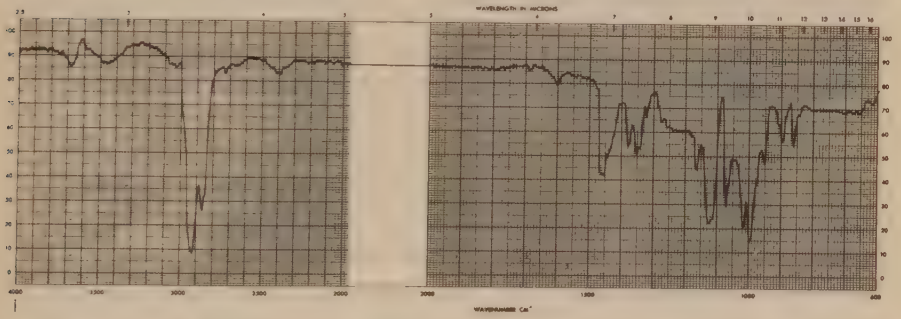


Abb. 12: IR-Spektrum (Chloroform) von 3-Hexyl-tetrahydro-pyranyl-(2)-äther (VIIIa).

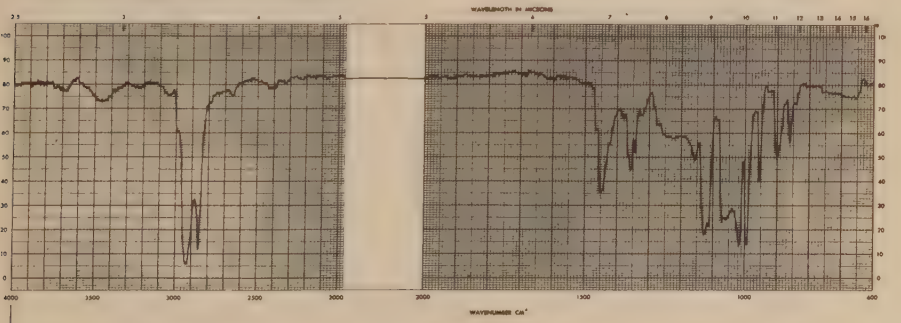


Abb. 13: IR-Spektrum (Chloroform) von Cyclohexyl-tetrahydro-pyranyl-(2)-äther (IXa).

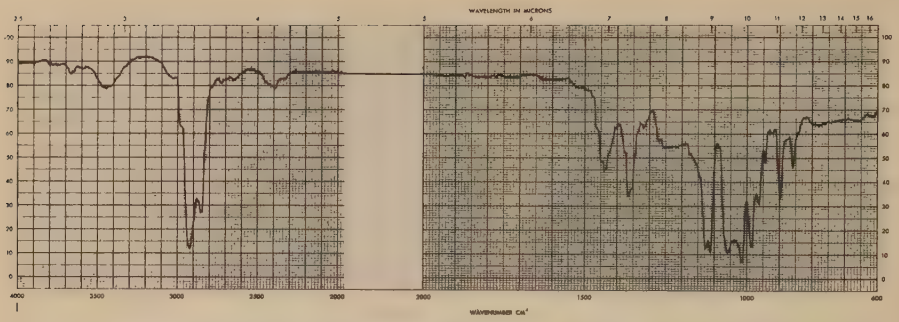
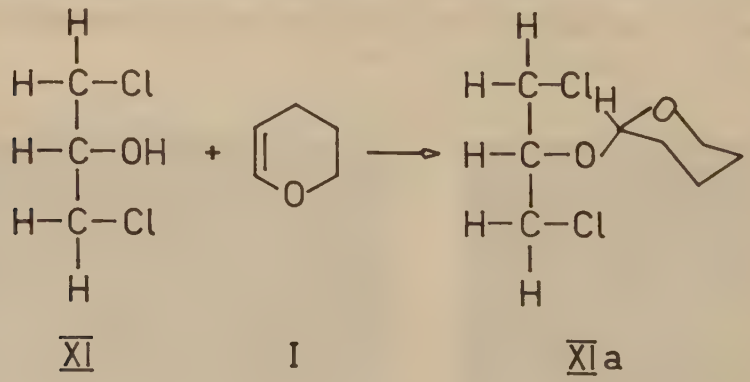


Abb. 14: IR-Spektrum (Chloroform) von 1,4-Cyclohexyl-bis(tetrahydropyranyl)äther (Xa).

Der Einfluß zweier Chlor-Atome jeweils in α-Stellung zur OH-Gruppe macht sich auf die Additionsfähigkeit des Alkohols an Dihydropyran deutlich bemerkbar. 1,3-Dichlorpropanol-(2) (XI) reagiert heftig mit I unter starker Wärmeentwicklung, so daß das Reaktionsgemisch mit Eis gekühlt werden muß. Bei einer Ausbeute von 90 % 1,3-Dichlorpropyl-(2)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIa), einer farblosen, klaren Flüssigkeit, kann auf einen positiven Einfluß der Halogenatome in Nachbarschaft zur Hydroxylgruppe geschlossen werden.



XI I XIa

Das IR-Spektrum von XIa (Abb. 15) zeigt die charakteristischen 4 Banden bei 975 cm^{-1}, 1020 cm^{-1}, 1065 cm^{-1} und 1120 cm^{-1} der verschiedenen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen.

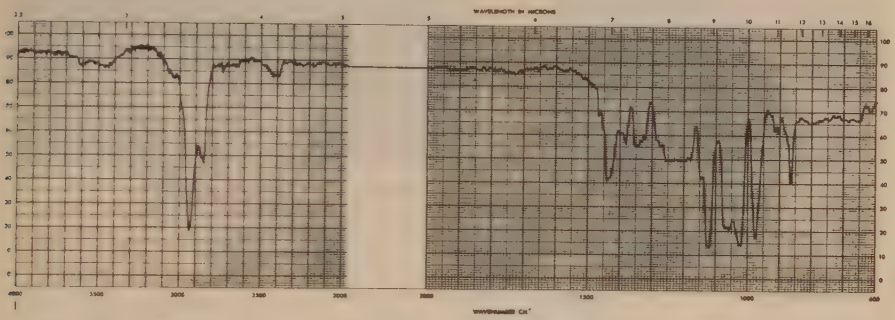
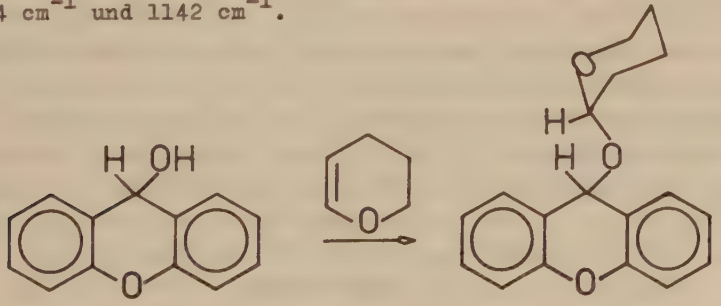


Abb. 15: IR-Spektrum (Chloroform) von 1,3-Dichlorpropyl-(2)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIa).

Xanthydrol (XII) reagiert nur sehr schwer mit Dihydropyran. Nach mehrwöchigem Stehen im Eisschrank kristallisierte aus dem Reaktionsgemisch eine Substanz aus (Ausbeute etwa 8 %), die ab 130° sublimiert und zwischen 173° und 174° schmilzt. Die weissen bis gelblichen Kristalle des Xanthydrol-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (XIIa) zeigen im IR-Spektrum (Abb. 16) die charakteristischen C-O-Valenzschwingungen bei 1027 cm^{-1}, 1100 cm^{-1}, 1114 cm^{-1} und 1142 cm^{-1}.



XII XIIa

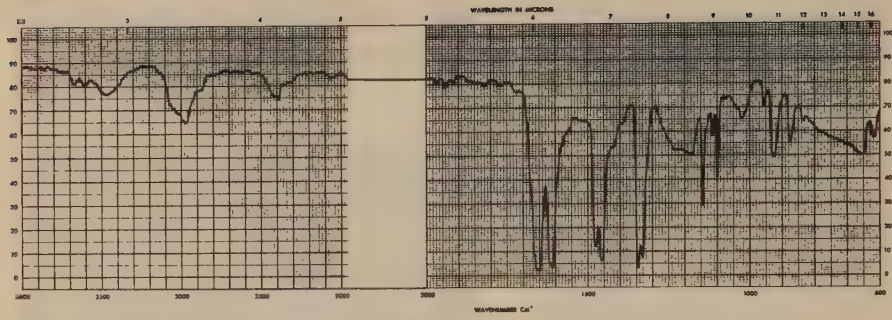
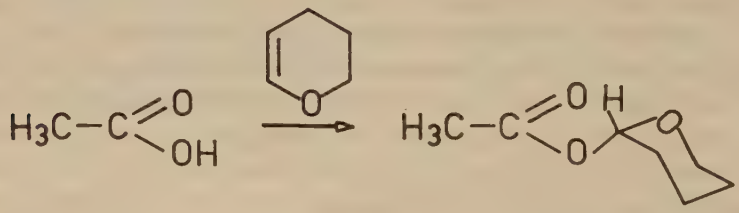


Abb. 16: IR-Spektrum (Chloroform) von Xanthydrol-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIIa).

Bei der Reaktion von Carbonsäuren und Dihydropyran werden bei erhöhter Temperatur Acyloxy-tetrahydropyran-(2)-Produkte gewonnen, so z.B. aus Essigsäure und I das Acetoxy-tetrahydropyran-(2)[15].

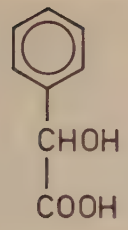


Essigsäure — Acetoxy - tetrahydropyran

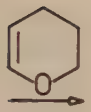
Wir haben razemische Mandelsäure (XIII) als aromatische Hydroxycarbonsäure mit I umgesetzt unter Rühren und Kühlen auf -15° und anschließendem Erwärmen auf 60° und erwartet, den Tetrahydropyranyläther (XIIIa) und nicht den -ester (XIIIb) oder gar den verätherten Ester (XIIIc) zu erhalten.

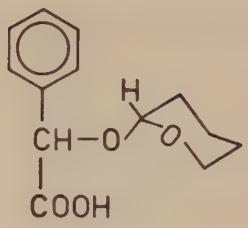
---

15) E.P. 606 764 (1948), I.C.I., Erf.: J.G.M.Bremner und D.G.Jones; C.A. 43, 1442i (1949).
A.P. 2 504 797 (1946), I.C.I., Erf.: J.G.M.Bremner und D.G.Jones; C.A. 44, 6889f (1950).

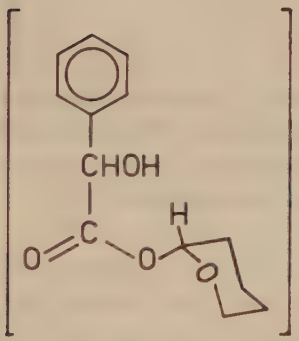


XIII

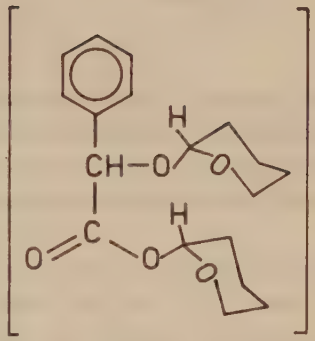




XIII a



XIII b



XIII c

Bei der Umsetzung wurde eine weiße kristalline Substanz erhalten, allerdings nur in einer Ausbeute von nur 11 %. Die Ausbeute ließ sich durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht steigern, oft verlief die Reaktion sogar negativ. Das IR-Spektrum dieser bei 105° schmelzenden Substanz zeigt zwischen 2500 cm^{-1} und 3000 cm^{-1} eine breite Absorptionsbande der freien Carboxylgruppe und bei 3420 cm^{-1} eine nur sehr schwache Bande der OH-Valenzschwingungen. Bei 1035 cm^{-1}, 1052 cm^{-1}, 1072 cm^{-1} und 1118 cm^{-1} treten die gekoppelten C-O-Valenzschwingungen des Tetrahydropyranyläthers auf (Abb. 17).

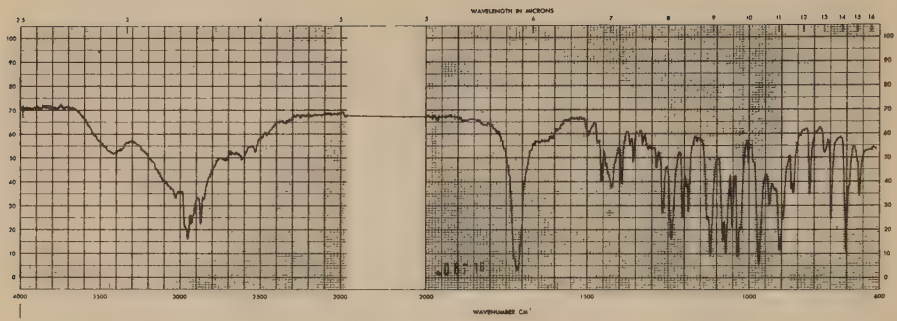


Abb. 17: IR-Spektrum (KBr) von Mandelsäure-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIII a).

Die osmometrische Bestimmung des Molekulargewichts in Aceton lieferte den Wert 228, die Berechnung für eine Mono-Additionsverbindung der Mandelsäure an I den Wert 236,1. Damit scheidet die Möglichkeit der Entstehung von XIIIc aus.

Das Kernresonanzspektrum (Abb. 18) der erhaltenen Substanz zeigt bei τ = -0,45 ppm eine Bande, die dem Proton der Carboxylgruppe zuzuordnen ist und nach dem Ausschütteln mit D_2O verschwunden ist. Die aromatischen Protonen weisen ein Signal bei τ = 2,52 ppm auf, das Signal von H_A (Abb. 19) erscheint bei τ = 4,59 ppm, von H_X (Abb. 19) bei τ = 4,98 ppm. Die beiden Protonen in 6'-Stellung des Tetrahydropyranrings zeigen ein Signal bei τ = 6,42 ppm, die restlichen 6 Protonen des Tetrahydropyranrings erscheinen bei τ = 8,20 ppm. Die Bande bei τ = 4,98 hat eine Breite von 8 Hz, was wieder auf eine äquatoriale Lage des Protons am C-2' des Tetrahydropyranrings weist (vgl. S. 14-16). Das erhaltene Produkt ist also der razemische Mandelsäure-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIIIa):

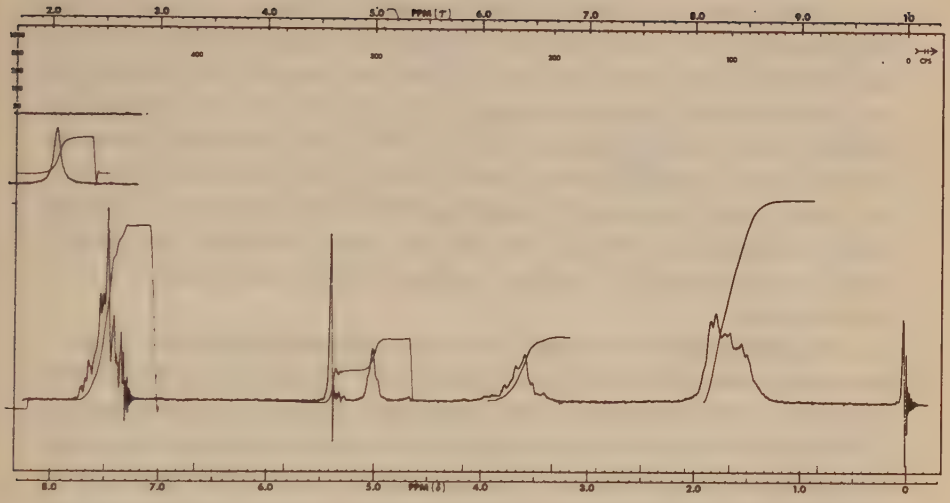
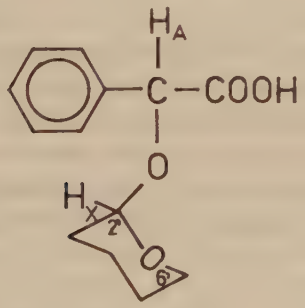


Abb. 18: NMR-Spektrum des Mandelsäure-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (XIIIa) in $CDCl_3$.



XIII a

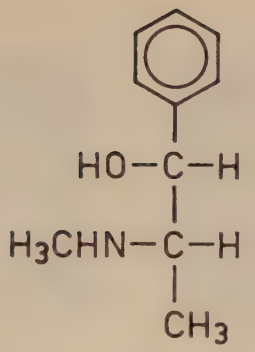
Abb. 19

Da die Addition von razemischer Mandelsäure an I gelungen ist, wenn auch in geringem Maße, wurde versucht, optisch aktive Mandelsäure mit I umzusetzen. Auf diesem Wege wollten wir aus dem Reaktionsprodukt, das am C-2 des Tetrahydropyranrings ein neu entstandenes asymmetrisches C-Atom besitzt, die optischen Isomere mit Hilfe einer optisch aktiven Base trennen. Doch weder L- noch D-Mandelsäure lieferten bei der Umsetzung mit I, die unter den gleichen Bedingungen wie mit razemischer Mandelsäure durchgeführt wurde, ein kristallines Produkt, jedesmal wurde quantitativ die reine, optisch aktive Mandelsäure wiedergewonnen.

Daraufhin wurde versucht, den Tetrahydropyranyläther aus raz. Mandelsäure und Dihydropyran, der 2 asymmetrische C-Atome besitzt und daher aus $2^2 = 4$ optischen Formen bestehen kann, mit Brucin umzusetzen. Nach längerem Stehen im Eisschrank und Versuchen mit verschiedenen Lösungsmitteln war kein kristallines Produkt zu erhalten, sondern lediglich eine sirupartige Flüssigkeit, aus der mit Äther Kristalle ausgefällt werden konnten, die allerdings keine Trennung in optische Isomere ermöglichten.

Da die Trennung mittels einer optisch aktiven Base nicht zum Erfolg geführt hatte, versuchten wir, eine optisch aktive Base mit Dihydropyran umzusetzen und das entstehende Razemat mit einer optisch aktiven Säure zu trennen.

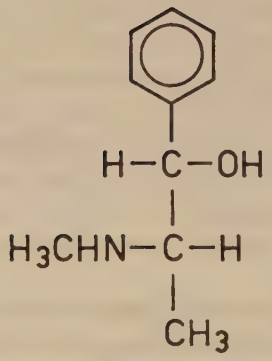
L-Ephedrin (XIV) als optisch aktive Base mit einer freien alkoholischen Hydroxylgruppe wurde mit I umgesetzt.



XIV

Bei allen Umsetzungen, die mit Ephedrin und I durchgeführt wurden, bildete sich kein Additionsprodukt. Wir haben Ephedrin in Substanz, gelöst in absolutem Äther und in Chloroform zu Dihydropyran gegeben unter Rühren und Kühlen auf -15°, auf 0°, unter Erwärmen auf 60°, immer wurde das Ephedrin quantitativ zurückgewonnen ebenso wie bei der umgekehrten Zugabe von Dihydropyran zu Ephedrin. Als mögliche Ursache für diese Unfähigkeit zur Addition kann die basische Aminogruppe angesehen werden, da wir schon bei 6-Aminohexanol-(1) kein Umsetzungsprodukt erhalten haben. Die Ausschaltung des basischen Zentrums durch Verwendung des Salzes L-Ephedrin-hydrochlorid und dessen Umsetzung mit I erbrachte aber auch kein positives Ergebnis.

Untersucht man das Ephedrinmolekül auf potentielle Hinderungsgründe der Reaktion mit Dihydropyran, dann bleibt außer der basischen Aminogruppe nur noch die sterische Hinderung im Molekül. Diese Möglichkeit ist bei (+)-Pseudoephedrin wohl auszuschließen. (+)-Pseudoephedrin (XV) wurde als Hydrochlorid mit I umgesetzt und ergab ebensowenig wie L-Ephedrin und sein Hydrochlorid ein Additionsprodukt. Als vermutlicher Hinderungsgrund bleibt nur die basische Aminogruppe übrig, die auch in der Salzform ihren negativen Einfluß ausübt und, wie später gezeigt wird, auch bei den Aminophenolen eine Addition an Dihydropyran verhindert (vgl. S. 43).



XV

Zum Beweis dafür, daß die basische Gruppe die Reaktion verhindert, wurde Ephedrin-HCl mit HONO zum N-Nitroso-ephedrin (XIVa) umgesetzt und das erhaltene Produkt mit Dihydropyran in Reaktion gebracht. Dabei entstand ein dc reines, kristallines Produkt (DC siehe Abb. 20) von N-Nitroso-ephedrin-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIVb) in 60 %iger Ausbeute.

Das IR-Spektrum von XIVb (Abb. 21) zeigt bei 1430 cm^{-1} eine Bande der N=O-Valenzschwingung und der Deformationsschwingung der an den Stickstoff gebundenen CH_3-Gruppe, bei 660 cm^{-1} die N-N=O-Deformationsschwingung und zwischen 1012 cm^{-1} und 1115 cm^{-1} die C-O-Valenzschwingungen des Tetrahydropyranyläthers.

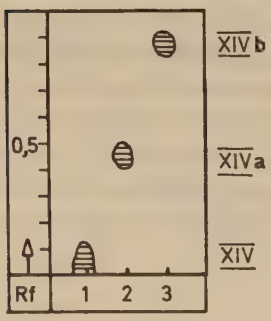


Abb. 20:
Schematisches DC von N-Nitroso-ephedrin-tetrahydropyranyl-(2)-äther auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Chloroform
Sichtbarmachung im UV-Licht.

1 = L-Ephedrin (XIV)
2 = N-Nitroso-L-ephedrin (XIVa)
3 = N-Nitroso-L-ephedrin-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIVb)

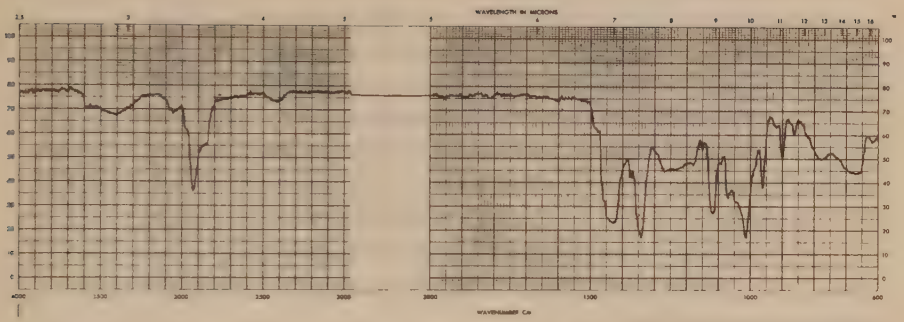
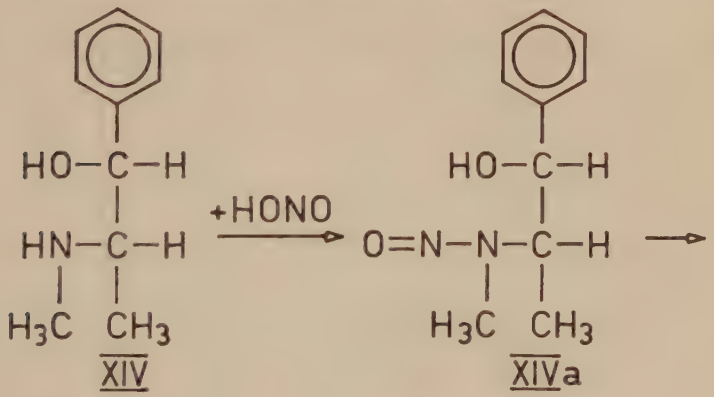
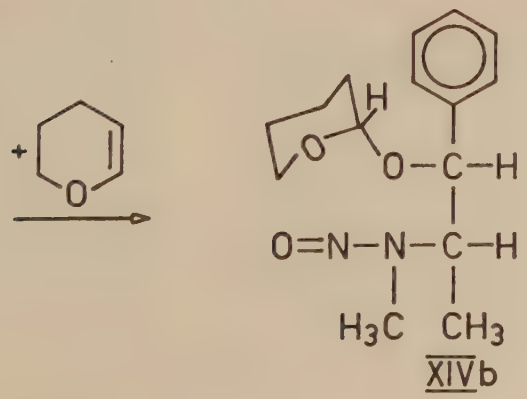


Abb. 21: IR-Spektrum (Chloroform) von N-Nitroso-L-ephedrin-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIVb).



XIV XIVa

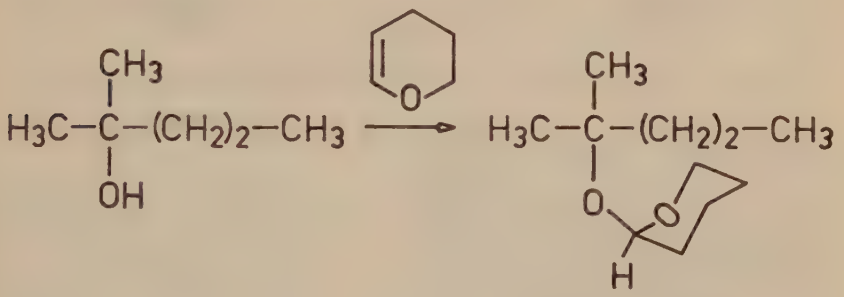


XIVb

Zusammenfassend läßt sich sagen: Substanzen mit sekundärer alkoholischer Hydroxylgruppe wie 2- und 3-Hexanol, Cyclohexanol und 1,4-Cyclohexandiol reagieren leicht mit Dihydropyran. Halogensubstitution wie bei 1,3-Dichlorpropanol-(2) erhöht die Reaktionsfähigkeit, basische Substitution wie bei Ephedrin und Pseudoephedrin verhindert die Umsetzung. Wird Ephedrin mit HONO zum N-Nitroso-ephedrin umgesetzt, dann addiert dieses Dihydropyran, womit der Verhinderungseffekt der basischen Gruppen wieder bewiesen war. Xanthydrol ergab ebenso wie razemische Mandelsäure nur in geringer Menge einen Tetrahydropyranyläther.

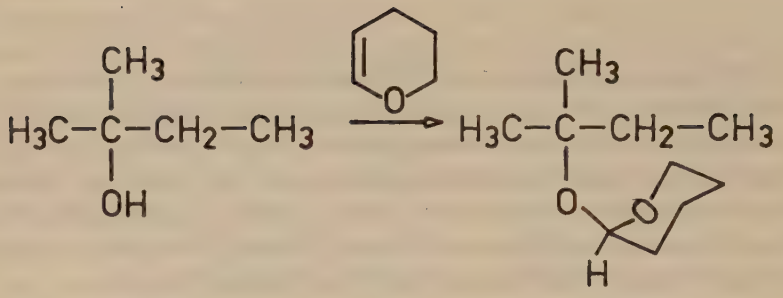
2.1.3. Stoffe mit tertiärer alkoholischer Hydroxylgruppe

Die bisher untersuchten nichtsubstituierten und "halogen-substituierten" Alkohole setzen sich gut mit Dihydropyran um. Primäres und sekundäres Hexanol liefern in guter Ausbeute den entsprechenden Tetrahydropyranyläther. Für das tertiäre Hexanol sollte das Ergebnis das gleiche sein. 2-Methyl-2-pentanol (XVI) wurde an I addiert und in einer Ausbeute von 32 % der 2-Methyl-2-pentyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XVIa) erhalten.



XVI XVIa

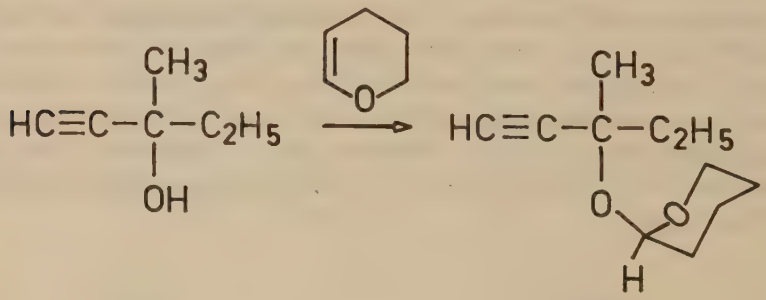
Wahrscheinlich behindert die räumliche Anordnung der Substituenten am C-2 des Methylpentanols die Addition an Dihydropyran. Die gleiche räumliche Anordnung liegt im tert. Pentylalkohol, dem Amylenhydrat (XVII), vor, das, unter den gleichen Bedingungen wie 2-Methyl-2-pentanol mit I umgesetzt, eine Ausbeute von 43 % 2-Methyl-butyl-(2)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XVIIa) ergab.



XVII XVII a

Olefinalkohole lassen sich auch an Dihydropyran addieren, z.B. Allylalkohol unter Bildung von Allyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (70 % d.Th., Sdp. 126°)[2].

Acetylenalkohole werden meist leicht und mit guten Ausbeuten an Dihydropyran addiert[16)17)]. Wir haben 3-Methyl-1-pentin-3-ol (XVIII) mit I umgesetzt und 51 % d.Th. an 3-Methyl-1-pentinyl-(3)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XVIIIa) erhalten. Robertson[16)] berichtet von einer Ausbeute von 60 - 85 % d.Th..



XVIII XVIII a

---

16) D.N.Robertson, J.org.Chemistry 25, 931 (1960).

17) P.P.Montijn, L.Brandsma und J.F.Aren, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 86 (2), 129 (1967).

Das IR-Spektrum des 2-Methyl-pentyl-(2)-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (XVIa) (Abb. 22) zeigt die charakteristischen Banden der verschiedenen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen der Tetrahydropyranyläther bei 1018 cm^{-1}, 1067 cm^{-1}, 1103 cm^{-1} und 1123 cm^{-1}. Der Tetrahydropyranyläther des Amylenhydrats (XVIIa) weist die entsprechenden Banden auf bei 990 cm^{-1}, 1020 cm^{-1}, 1070 cm^{-1} und 1125 cm^{-1} (Abb. 23); der Tetrahydropyranyläther des Methylpentinols (XVIIIa) bei 998 cm^{-1}, 1018 cm^{-1}, 1068 cm^{-1} und 1115 cm^{-1} (Abb. 24). An der Acetylengruppierung des Methylpentinols hat erwartungsgemäß keine Reaktion stattgefunden, so daß im IR-Spektrum des Äthers bei 3300 cm^{-1} die Bande der ≡C-H-Valenzschwingung und bei 630 cm^{-1} die der ≡C-H-Deformationsschwingung vorhanden sind.

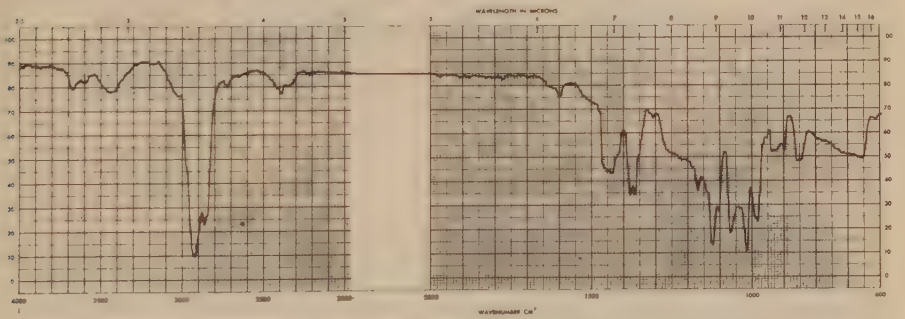


Abb. 22: IR-Spektrum (Chloroform) von 2-Methyl-pentyl-(2)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XVIa).

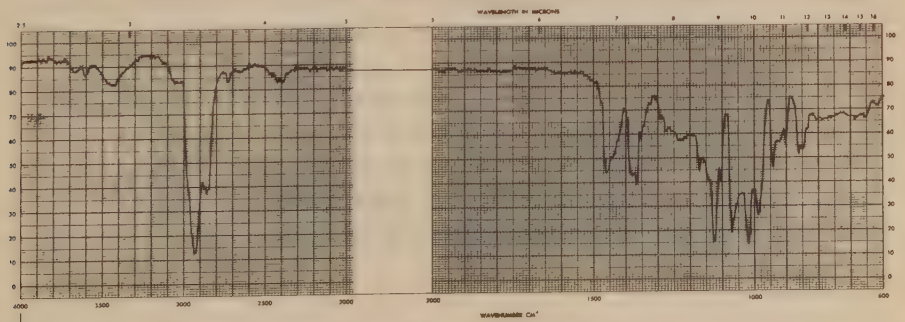


Abb. 23: IR-Spektrum (Chloroform) von 2-Methyl-butyl-(2)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XVIIa).

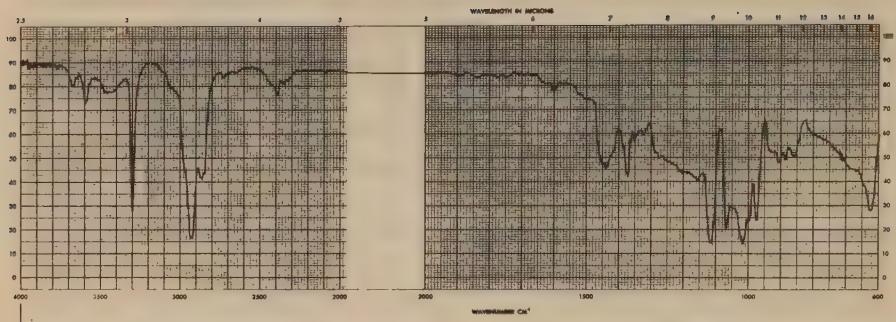


Abb. 24: IR-Spektrum (Chloroform) von 3-Methyl-pentin-(1)-yl-(3)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XVIIIa).

Tetrahydropyranyl-(2)-äther von	Sdp. [°C]	[Torr]	Ausbeute [% d.Th.]	Aussehen
1-Hexanol	113	17	83	farblose Fl.
2-Hexanol	93-94	13	78	" "
3-Hexanol	97-98	14	71	" "
1,6-Hexandiol	198-201	14	51	" "
Cyclohexanol	114-115	14	73	" "
1,4-Cyclohexandiol	Schmp.	95°	45	weiße Kristalle
2-Methyl-2-pentanol	97	18	32	farblose Fl.
3-Methyl-pentin-(1)-ol-(2)	84-86	14	51	" "

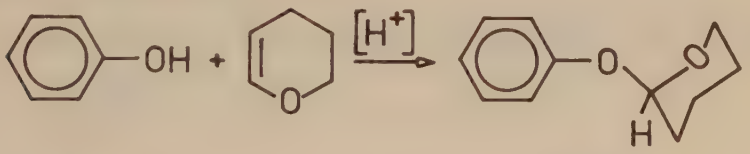
Tabelle 2: Vergleichende Zusammenstellung der vom Hexan abgeleiteten Tetrahydropyranyläther.

Zusammenfassend kann man sagen: Stoffe mit tertiärer alkoholischer Hydroxylgruppe wie 2-Methylpentanol, Amylenhydrat und 3-Methyl-1-pentin-3-ol setzen sich mit Dihydropyran um, allerdings in geringerem Maße als Substanzen mit primärer und zum Teil auch mit sekundärer Hydroxylgruppe.

2.2. Stoffe mit phenolischer Hydroxylgruppe

Nicht substituierte Phenole und teilweise auch substituierte Phenole reagieren leicht mit 2,3-Dihydropyran (I). Sie werden in Gegenwart geringer Mengen Katalysator, meist konz. Salzsäure oder p-Toluolsulfonsäure, unter Rühren und Kühlen mit I umgesetzt und durch anschließende Zugabe von Äther und Auswaschen mit verdünnter Natronlauge isoliert.

Phenol (XIX) addiert I leicht zu Phenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIXa) bei einer Ausbeute von 71 % d.Th. (Parham und Anderson berichten 77 % d.Th.[3]).



XIX I XIXa

Das IR-Spektrum des Phenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (Abb. 25) zeigt die für die Absorption der =C-O-Struktur der Aryläther charakteristische Bande bei 1250 cm^{-1}, die verschiedenen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen der Tetrahydropyranyläther bei 998 cm^{-1}, 1018 cm^{-1}, 1065 cm^{-1} und 1107 cm^{-1}.

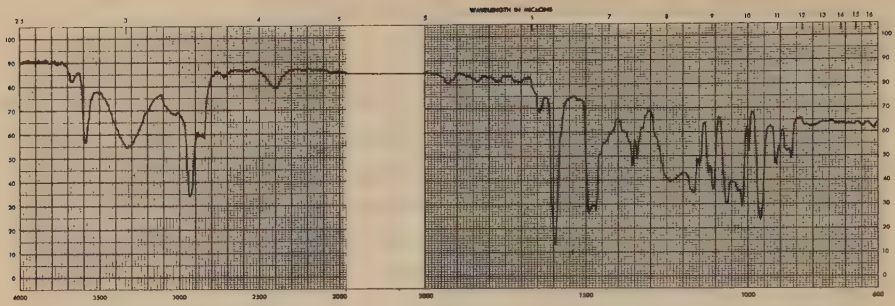
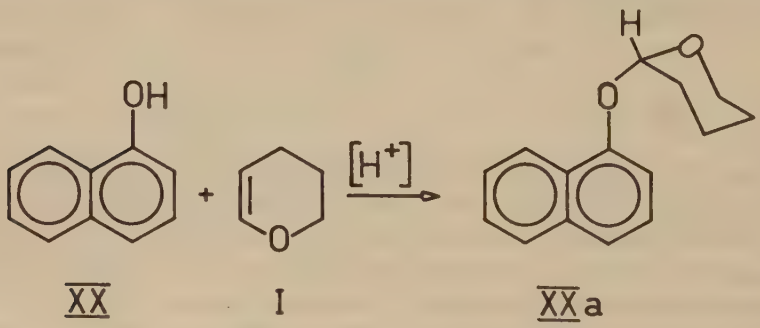


Abb. 25: IR-Spektrum (Chloroform) von Phenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIXa).

α-Naphthol (XX) addiert I in heftiger Reaktion in 72 %iger Ausbeute zu α-Naphthyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXa).



XX I XXa

Beim Versuch, die dc reine Substanz (DC siehe Abb. 26) XXa im Vakuum zu destillieren, zersetzte sie sich unter Entwicklung von weißen Dämpfen.

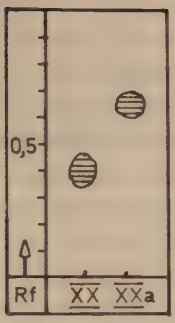
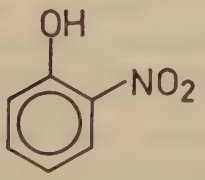


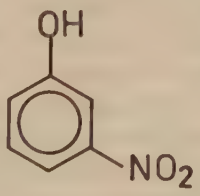
Abb. 26:
Schematisches DC von α-Naphthol (XX) und α-Naphthyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXa) auf Kieselgel HF 254 "Merck". Fließmittel: Benzol.

Um die Reaktivität substituierter Phenole gegenüber Dihydropyran kennenzulernen, versuchten wir Nitrophenole, Aminophenole, Hydroxycarbonsäuren und deren Derivate mit I umzusetzen.

Von den Nitrophenolen reagiert m-Nitrophenol (XXII) am besten, p-Nitrophenol (XXIII) etwas schlechter und o-Nitrophenol (XXI) liefert kein einwandfreies Reaktionsprodukt.



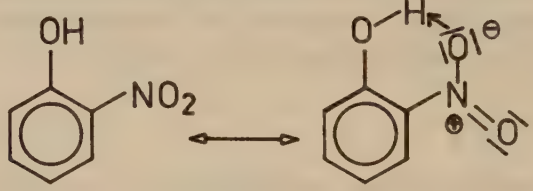
XXI



XXII

XXIII

m-Nitrophenol hat bei 25° einen K_S-Wert von $4{,}5 \cdot 10^{-9}$, während o- und p-Nitrophenol mit $K_S = 0{,}6 \cdot 10^{-7}$ bzw. $0{,}7 \cdot 10^{-7}$ einen wesentlich stärker sauren Charakter haben[18]. Phenol hat zum Vergleich einen K_S-Wert von $1{,}1 \cdot 10^{-10}$, α-Naphthol $1{,}4 \cdot 10^{-10}$. Nach unseren Erfahrungen gelingt die Addition an Dihydropyran sowohl bei basischen als auch bei ziemlich sauren Stoffen nur sehr schwer oder gar nicht. So dürfte von den Dissoziationskonstanten her gesehen m-Nitrophenol die beste Ausbeute an Dihydropyranaddukt liefern, o- und p-Nitrophenol sollten sich in ungefähr gleichen Mengen umsetzen. Es ist deshalb überraschend, daß o-Nitrophenol nur in Spuren reagiert. Die Erklärung dafür dürfte zum Teil in einer sterischen Hinderung der Addition des Tetrahydropyran-Moleküls an die Hydroxylgruppe, zum überwiegenden Teil aber in der Ausbildung eines Chelatkomplexes zwischen OH- und NO_2-Gruppe zu suchen sein:

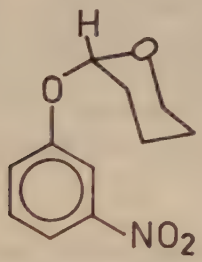


Wir haben auf verschiedenen Wegen versucht, die Tetrahydropyranylderivate der Nitrophenole zu gewinnen. Folgende günstigste Darstellungsmethode wurde gefunden:
Eine äquivalente Menge Nitrophenol wird in wasserfreiem Äther gelöst und unter Rühren langsam zu Dihydropyran gegeben, das mit 1 % p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Die Reaktion geht am besten, wenn man mit Eis-Kochsalzmischung auf -15° abkühlt. Anschließend wird 2-3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und nach dem Erkalten dreimal mit 10 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt, um freies Nitrophenol und p-Toluolsulfonsäure zu entfernen. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand mit

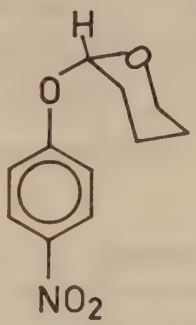
---

18) L.Pauling, Die Natur der chemischen Bindung, Verlag Chemie, Weinheim 1962.

siedendem n-Hexan extrahiert. Nach längerem Stehen im Eisschrank kristallisieren m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIa) und p-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIIa) aus, das entsprechende, nicht verbrennungsreine o-Nitrophenolderivat bleibt flüssig.



XXII a



XXIII a

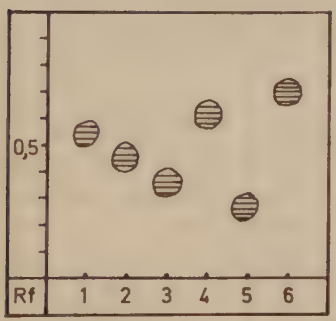


Abb. 27:
Schematisches DC der Nitrophenole und ihrer Tetrahydropyranyläther auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Benzol/Äther 70 + 30.
Sichtbarmachung im UV-Licht.

1 = o-Nitrophenol (XXI)
2 = vermutlicher o-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther
3 = m-Nitrophenol (XXII)
4 = m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIa)
5 = p-Nitrophenol (XXIII)
6 = p-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIIa)

Phenyl-THP-äther	farblose Flüssigkeit	Sdp. 106°/13 Torr	Ausb. 71%
α-Naphthyl-THP-äther	rötliche Flüssigkeit	Sdp. nicht bestimmt	Ausb. 72%
o-Nitrophenyl-THP-äther	nicht rein isoliert		
m-Nitrophenyl-THP-äther	weiße Kristalle	Schmp. 41-42°	Ausb. 66%
p-Nitrophenyl-THP-äther	hellgelbe, weißliche Kristalle	Schmp. 54-55°	Ausb. 51%

Tabelle 3: Tetrahydropyranyl-(2)-derivate von Phenolen.

Die UV-Spektren der Tetrahydropyranylderivate der Nitrophenole zeigen gegenüber denen der freien Nitrophenole eine geringe Verschiebung der Extinktionsmaxima nach niedrigeren Wellenlängen (Abb. 28, 29).

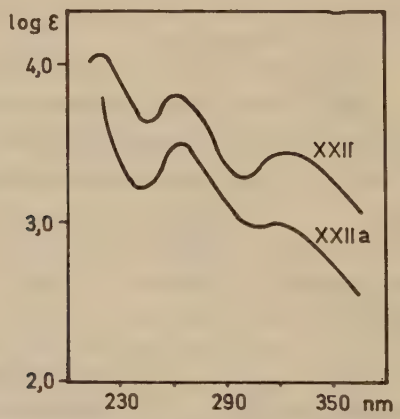


Abb. 28: UV-Spektrum (Methanol) von m-Nitrophenol (XXII) und m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIa).

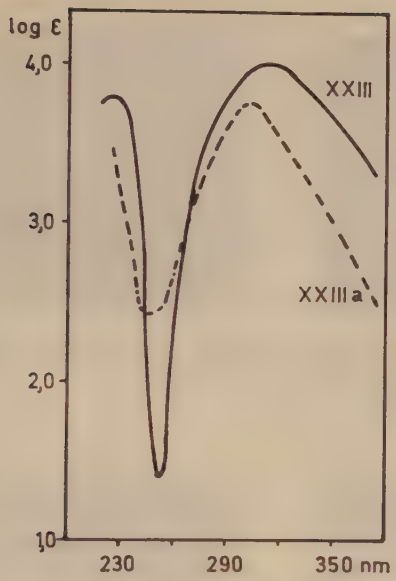


Abb. 29: UV-Spektrum (Methanol) von p-Nitrophenol (XXIII) und p-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIIa).

Im IR-Spektrum des m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (XXIIa) sind die 4 Banden der verschiedenen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen bei 999 cm^{-1}, 1018 cm^{-1}, 1065 cm^{-1} und 1115 cm^{-1} zu sehen (Abb. 30), in dem des p-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (XXIIIa) sind deutlich nur 3 Banden der C-O-Valenzschwingungen bei 1018 cm^{-1}, 1066 cm^{-1} und 1110 cm^{-1} auszumachen (Abb. 31).

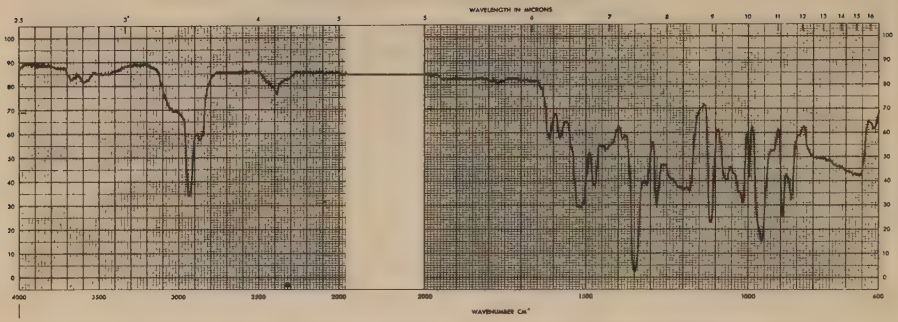


Abb. 30: IR-Spektrum (Chloroform) von m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIa).

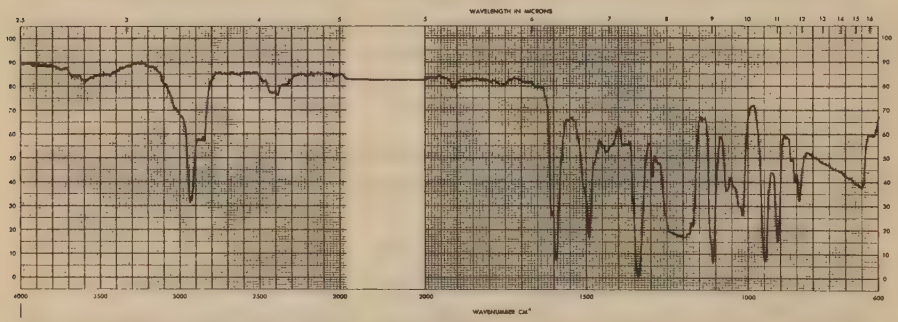
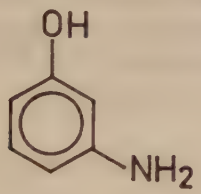
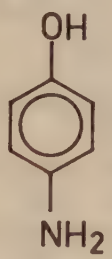


Abb. 31: IR-Spektrum (Chloroform) von p-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIIIa).

Die Versuche, aus Mandelsäure-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XIIIa) mit einer optisch aktiven Base die optischen Isomere zu erhalten, waren ergebnislos geblieben (siehe S. 26). Wir haben deshalb versucht, eine an Dihydropyran addierte Base mit einer optisch aktiven Säure umzusetzen, um den entstandenen Äther in seine optischen Isomere zu zerlegen. Nach der nicht geglückten Addition von Ephedrin an I (siehe S. 27) wurden m-Aminophenol (XXIV) und p-Aminophenol (XXV) mit Dihydropyran umgesetzt.



XXIV



XXV

Neben der Variation der Reaktionszeit und der Temperatur wurde versucht, das Aminophenol in Substanz und in absolutem Äther gelöst zu Dihydropyran zu geben. Diese Versuche verliefen auch wenig erfolgreich, ebenso die Variation der Mengenverhältnisse und die umgekehrte Zugabe von Dihydropyran zu Aminophenol in Substanz und in Äther gelöst. Das DC des Reaktionsgemisches (Abb. 32) von m-Aminophenol zeigt 5 verschiedene Flecke, von denen die Substanz mit dem Rf-Wert 0,32 erfahrungsgemäß der gesuchte Tetrahydropyranyläther ist. Dieser Fleck färbt sich beim Besprühen mit p-Dimethylaminobenzaldehyd gelb, was auf eine freie Aminogruppe deutet.

Das DC des Reaktionsgemisches von p-Aminophenol mit I (Abb. 32) zeigt deutlich 2 Flecke, die beide nach dem Besprühen gelb werden. Die eine Substanz ist nicht umgesetztes p-Aminophenol, die Substanz mit dem Rf-Wert 0,22 wird dessen Tetrahydropyranyläther sein, allerdings in minimaler Ausbeute. Letzterer wird durch Extrahieren des Reaktionsgemischs mit Petroläther (Sdp. 50-70°) angereichert, wie das DC zeigt.

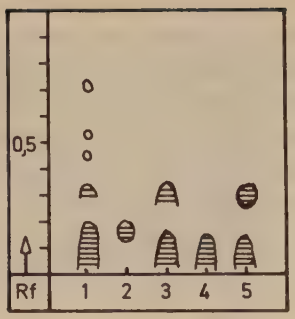


Abb. 32:
Schematisches DC von m- und p-Aminophenol und deren Tetrahydropyranyläther auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Benzol/Chloroform/Essigsäureäthylester 60 + 20 + 20
Sichtbarmachung im UV-Licht und durch Besprühen mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (2% in konz. HCl).

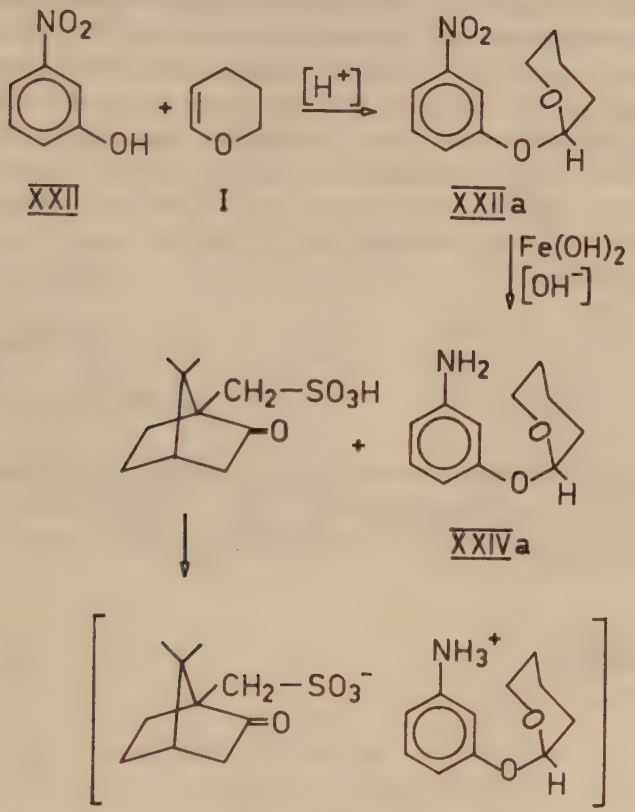
1 = m-Aminophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther-Reaktionsgemisch
2 = m-Aminophenol
3 = p-Aminophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther-Reaktionsgemisch
4 = p-Aminophenol
5 = 3 mit Petroläther extrahiert.

Da die Isolierung der Äther nicht gelungen ist, wurde versucht, durch Reduktion des m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äthers (XXIIa) das entsprechende Aminoderivat zu erhalten. Wir haben die Nitroverbindung in ammoniakalischem Milieu mit Eisen(II)-hydroxid[19] reduziert, da die Tetrahydropyranverbindungen nicht gegen Säuren, wohl aber gegen Alkali stabil sind. Um den nicht reduzierten Nitrophenyläther aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen, wurde das Produkt über eine Kieselgelsäule gegeben und der Nitrophenyläther mit Benzol ausgewaschen. Der Aminoäther wurde mit Äther von der Säule eluiert und blieb nach dem Abdestillieren des Äthers als rotbraune Flüssigkeit zurück.

---

19) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Aufl.,11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957 (S. 443).

Der erhaltene m-Aminophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXIVa) wurde mit (+)-Campher-ß-sulfonsäure umgesetzt, um die optischen Isomere des Äthers zu erhalten[20]. Die Gesamtreaktion sollte nach folgender Gleichung ablaufen:



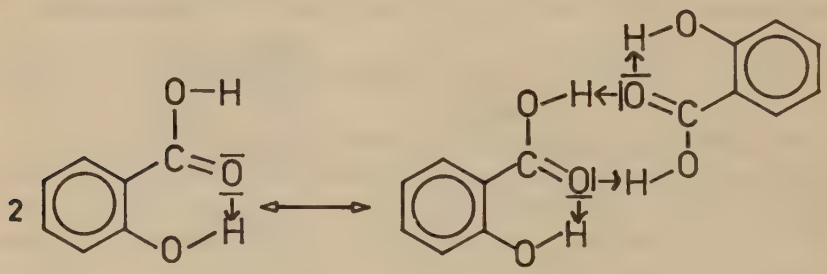
XXII I XXIIa XXIVa

Bei der Reaktion bildete sich nach und nach eine zähe Masse polymerer Tetrahydropyranderivate, die durch die Spaltung des Äthers mit der Camphersulfonsäure entstanden; die Trennung der optischen Isomere war nicht möglich.

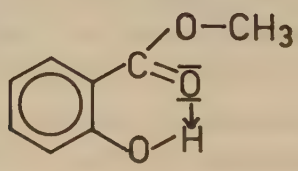
---

20) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Aufl., 4/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955 (S. 513).

Die Substitution des Phenols durch Nitrogruppen vermindert mit Ausnahme der Substitution in ortho-Stellung die Additionsfähigkeit an Dihydropyran nicht, Substitution durch Aminogruppen verhindert die Addition. Phenolcarbonsäuren sollten theoretisch mit I reagieren, Salicylsäure (XXVI) setzt sich aber auch unter Variation der Bedingungen nicht mit I um. Keine Umsetzung wurde auch mit dem Salicylsäuremethylester (XXVII), bei dem die sauren Eigenschaften der Carboxylgruppe nicht mehr vorhanden sind, erzielt. Die Ursache des Ausbleibens der Reaktionen dürfte in der Bildung von Chelatkomplexen liegen, ähnlich der bei o-Nitrophenol (siehe S. 38). Salicylsäure liegt nach L.Pauling[18] im Kristall und in verschiedenen Lösungsmitteln als Dimeres vor:

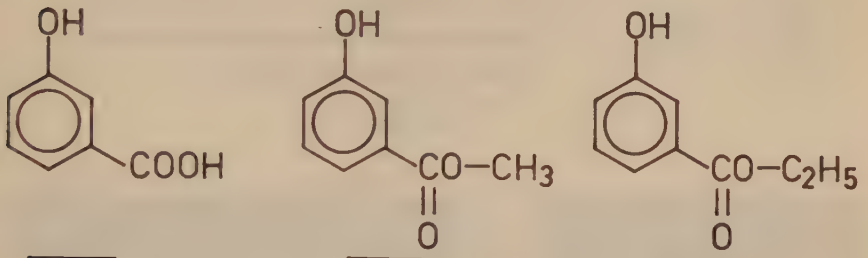


XXVI



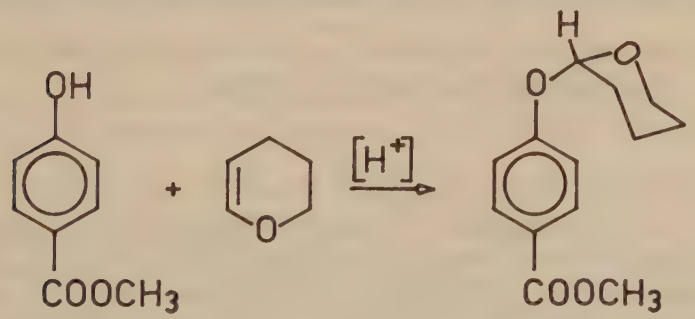
XXVII

m-Hydroxybenzoesäure (XXVIII) kann keinen Chelatkomplex ausbilden und ist infolge der fehlenden Resonanz schwächer sauer als o-Hydroxybenzoesäure (m-Hydroxybenzoesäure: $K_S = 8{,}27 \cdot 10^{-5}$; o-Hydroxybenzoesäure: $K_S = 1{,}06 \cdot 10^{-3}$). Deshalb haben wir XXVIII mit I umzusetzen versucht. Doch dieser Versuch war ebenso erfolglos wie die Umsetzung von I mit m-Hydroxybenzoesäuremethylester (XXIX) und -äthylester (XXX).



XXVIII XXIX XXX

Nipagin^R, der p-Hydroxybenzoesäuremethylester (XXXI), addiert Dihydropyran (I) in 44 %iger Ausbeute zum 4-(Tetrahydropyranyl-2-oxy)-benzoesäuremethylester (XXXIa). (DC s. Abb. 33).



XXXI I XXXIa

Das IR-Spektrum des 4-(Tetrahydropyranyl-2-oxy)-benzoesäuremethylesters zeigt die 4 Banden der verschiedenen gekoppelten C-O-Valenzschwingungen bei 1018 cm^{-1}, 1070 cm^{-1}, 1100 cm^{-1} und 1163 cm^{-1} (Abb. 34).

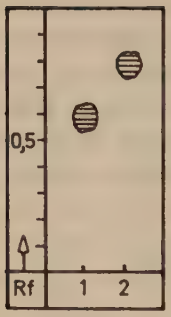


Abb. 33:
Schematisches DC von Nipagin (XXXI) und seinem Tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXXIa) auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Benzol/Äther 70 + 30.
Sichtbarmachung im UV-Licht.

1 = Nipagin (XXXI)
2 = 4-(Tetrahydropyranyl-2-oxy)-benzoesäuremethylester (XXXIa).

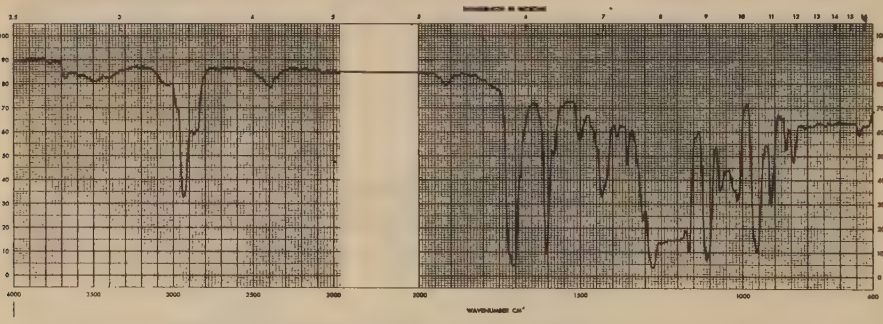


Abb. 34: IR-Spektrum (Chloroform) von 4-(Tetrahydropyranyl-2-oxy)-benzoesäuremethylester (XXXIa).

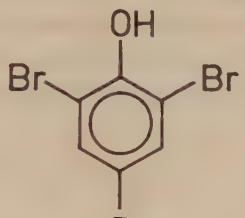
Halogenierte Phenole wie p-Chlorphenol[21], 2,4-Dichlorphenol[21] und p-Bromphenol[3)22] wurden mit guten Ausbeuten an Dihydropyran addiert. Außerdem wurde 2,4,6-Tribromphenol (XXXII) mit I umzusetzen versucht. Außer einem braunen zähen Öl, das dc untersucht wurde (DC siehe Abb. 35) und wahrscheinlich nur

---

21) Jap.P. 7367 (1961), Takeda Chemical Ind., Erf.: C.Harukawa; C.A. 58, 13919f (1963).

22) L.Santucci und H.Gilman, J.Amer.chem.Soc. 80, 4537 (1958).

geringe Mengen entstandenen Tetrahydropyranyläther enthielt, konnte kein reines Reaktionsprodukt gewonnen werden.



XXXII

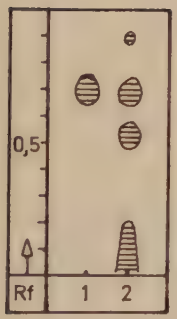


Abb. 35:
Schematisches DC von 2,4,6-Tribromphenol (XXXII) und dem Reaktionsgemisch aus XXXII und Dihydropyran auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Benzol/Aceton 95 + 5.

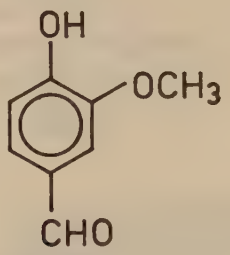
1 = 2,4,6-Tribromphenol (XXXII)
2 = Reaktionsgemisch aus XXXII und I

Vermutlich ist 2,4,6-Tribromphenol zu sauer, um mit I unter normalen Bedingungen zu reagieren: $K_S = 1{,}0 \cdot 10^{-6}$ (Phenol: $1{,}1 \cdot 10^{-10}$).

Santucci und Gilman[22] haben m-Methoxyphenol an Dihydropyran addiert, wobei sie unter Stickstoff und mit 2 % Dihydropyran, mit Chlorwasserstoff gesättigt, als Katalysator gearbeitet haben. Wir haben Vanillin (3-Methoxy-4-hydroxy-benzaldehyd) (XXXIII) mit I umgesetzt und ein Gemisch aus Vanillin, Vanillintetrahydropyranyläther und Dihydropyranpolymeren erhalten (DC siehe Abb. 36). Es wurde versucht, durch Kristallisation und durch Extrahieren des Reaktionsgemisches mit verschiedenen Lösungsmitteln den Tetrahydropyranyläther zu gewinnen. Dies

wurde aber durch oxydative Vorgänge erschwert, so daß kein reines Produkt isoliert werden konnte.

Bei einigen Versuchen mit Vanillin wurde nicht frisch destilliertes Dihydropyran verwendet, was eine starke Blaufärbung des Reaktionsgemisches zur Folge hatte, während bei der Verwendung frisch destillierten Dihydropyrans nach und nach eine Braunfärbung auftrat.



XXXIII

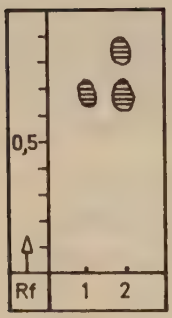
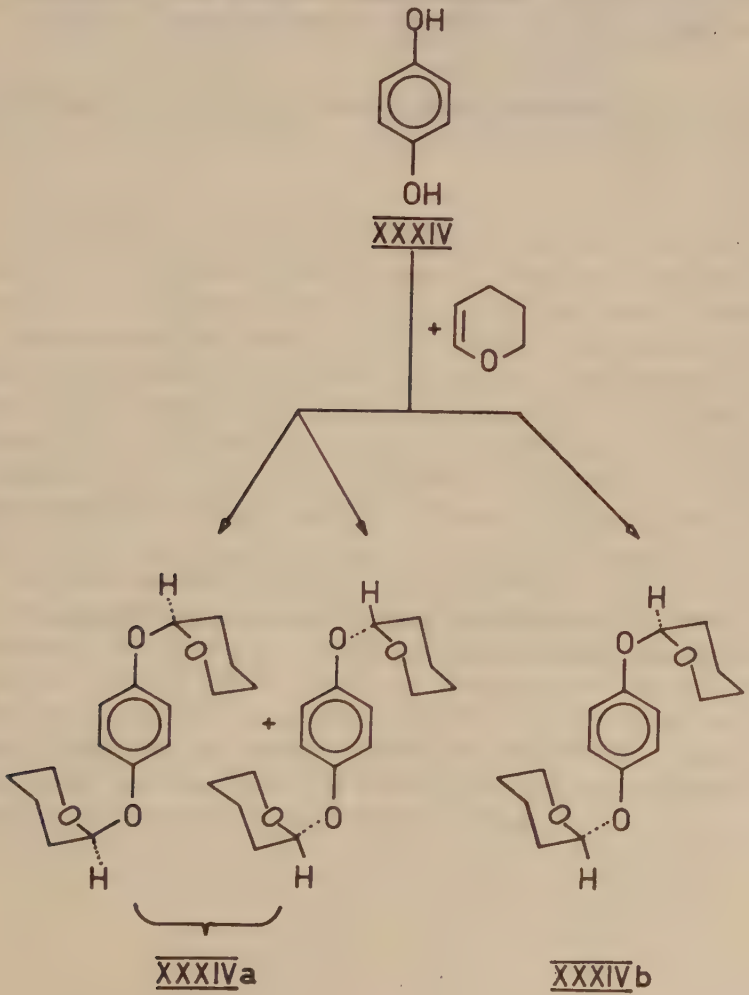


Abb. 36:
Schematisches DC von Vanillin (XXXIII) und seinem Reaktionsgemisch mit I auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Chloroform/Methanol 100 + 5

1 = Vanillin (XXXIII)
2 = Reaktionsgemisch von XXXIII mit Dihydropyran.

Nach Stern, English und Cassidy[9] erhält man bei der Addition von Hydrochinon (XXXIV) an Dihydropyran durch fraktionierende Kristallisation aus n-Hexan zwei isomere Formen des Hydrochinon-bis(tetrahydropyranyl)äthers (XXXIVa,b), die eine als α-Isomer, die andere als ß-Isomer bezeichnet. Wir haben die Reaktion unter etwa den gleichen Bedingungen durchgeführt und farblose Prismen vom Schmp. 133-135° entsprechend dem α-Isomer (Schmp. 133,3-134,8°), Kristalle vom Schmp. 74-75° ent-

sprechend dem ß-Isomer (Schmp. 75,6-77,1°) und einen pulverigen Anteil vom Schmp. 99-104° erhalten. Eine Identifizierung der verschiedenen Isomere ist nicht erfolgt, die einzelnen Fraktionen des Hydrochinon-bis(tetrahydropyranyl)äthers zeigen dc dieselben Rf-Werte (DC siehe Abb. 38).
Stern, English und Cassidy ordnen XXXIVa der α-Form zu, XXXIVb der ß-Form, da nach ihren Erfahrungen die meso- einen höheren Schmelzpunkt als die rac.-Form besitzt.



Die NMR-Spektren der beiden Isomere in $CDCl_3$-Lösung sind völlig identisch. Das Singulett bei τ = 4,68 ist das Signal des einen Protons am α-C-Atom des Tetrahydropyranrings, die aromatischen Protonen geben ein Signal bei τ = 3,00, die 4 Protonen in Nachbarschaft zum Ringsauerstoff erscheinen bei τ = 5,82 bis 6,62, die restlichen 12 Protonen der CH_2-Gruppen weisen ein Signal bei τ = 8,10 bis 8,42 auf. Auf Grund der Identität der Spektren des α- und des ß-Isomers läßt sich keine Zuordnung zur meso- oder rac.-Form treffen.

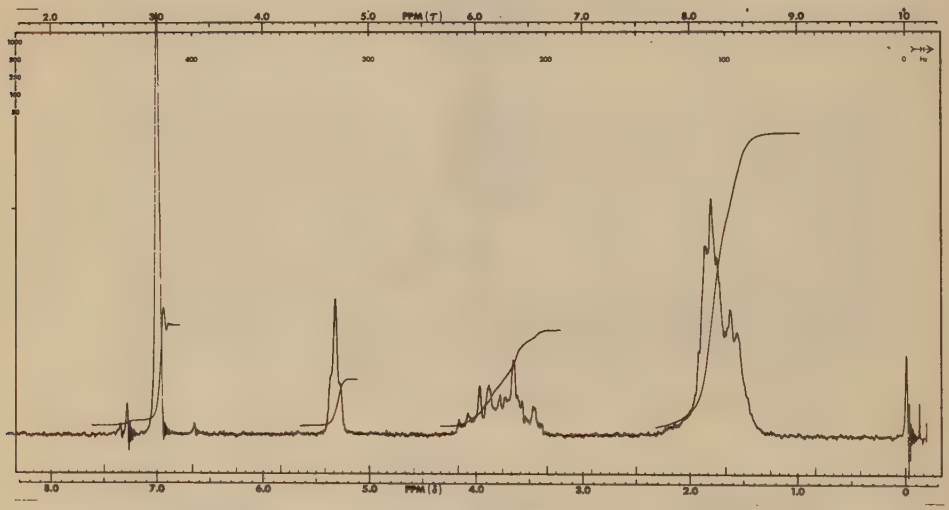


Abb. 37: NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von Hydrochinon-bis(tetrahydropyranyl)äther (XXXIVa und b).

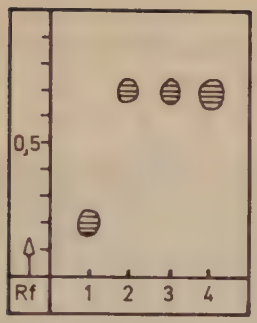


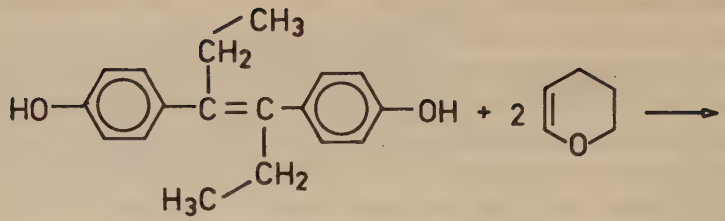
Abb. 38:
Schematisches DC von Hydrochinon und den Hydrochinon-bis(tetrahydropyranyl)-äthern auf Kieselgel HF 254 "Merck". Fließmittel: Benzol/Chloroform/Essigester 70 + 20 + 10

1 = Hydrochinon (XXXIV)
2 = Hydrochinon-bis(THP)äther α-Isomer (XXXIVa)
3 = ß-Isomer (XXXIVb)
4 = pulveriger Anteil

Die Addition von Phenol und Hydrochinon an I erfolgte jeweils mit guten Ausbeuten bei normalen Reaktionsbedingungen, wie wir sie allgemein für Phenole postuliert haben (siehe S.35).

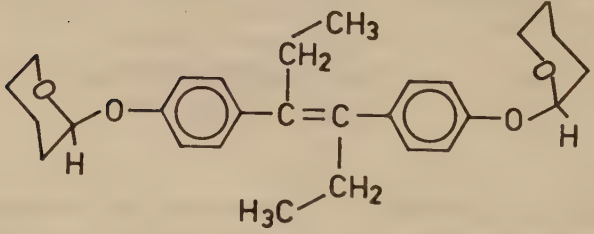
trans-Diäthylstilböstrol (XXXV) sollte dementsprechend ebenfalls ohne Schwierigkeiten mit I reagieren, da keinerlei basischer oder stark saurer Substituent an den beiden Ringen vorhanden ist. Wie erwartet, setzte sich XXXV fast quantitativ (Ausbeute 92 % d.Th.) mit I zu Diäthylstilböstrol-bis(tetrahydropyranyl)äther (XXXVa) um.

Das Kernresonanzspektrum (Abb. 39) zeigt bei τ = 2,88 ppm eine Bande für die 8 aromatischen Protonen, bei τ = 4,55 ppm erscheint das Signal für das am C-2 des Tetrahydropyranrings stehende Proton, das Triplett der Protonen aus den Methylgruppen liegt bei τ = 9,23, das Quadruplett der Protonen aus den Methylengruppen der Äthylseitenketten ist mit dem Signal der restlichen Protonen aus dem Tetrahydropyranring vermischt und erscheint zwischen τ = 7,69 und 8,40 ppm.



XXXV

I



XXXVa

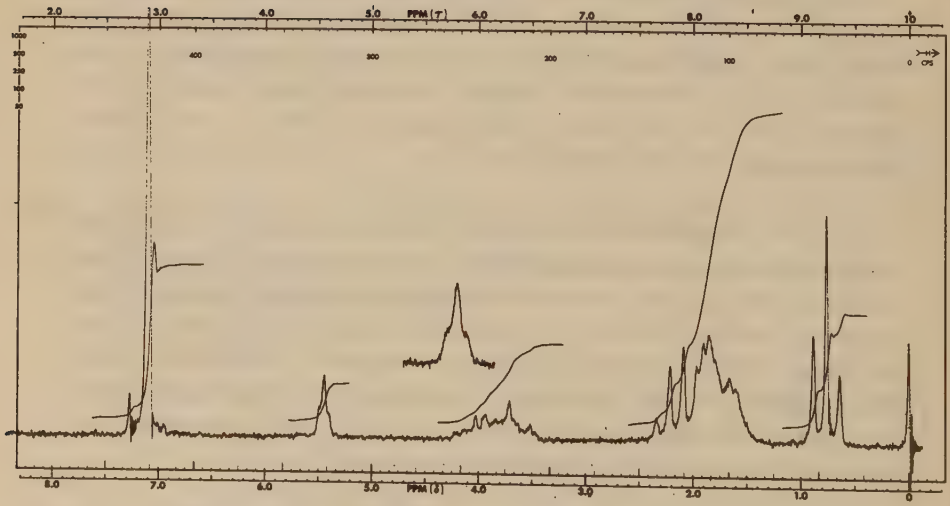


Abb. 39: NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von Diäthylstilböstrol-bis(tetrahydropyranyl-(2))äther (XXXVa).

Im IR-Spektrum (Abb. 40) sind bei 1045 cm^{-1} und 1105 cm^{-1} C-O-Valenzschwingungen des Tetrahydropyranrings zu finden, bei 1235 cm^{-1} die für aromatische Äther charakteristische Bande.

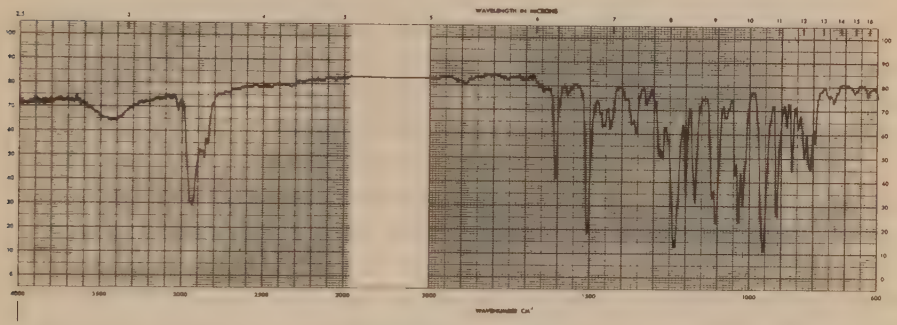


Abb. 40: IR-Spektrum (KBr) von Diäthylstilböstrol-bis(tetrahydropyranyl)äther.

Phenole, die nicht basische Gruppen enthalten oder durch Substitution stark sauer sind, werden leicht und mit guten Ausbeuten an Dihydropyran addiert.

Phenole, deren OH-Gruppe mit einem benachbarten Substituenten einen Chelatkomplex bilden kann, reagieren nicht mit Dihydropyran.

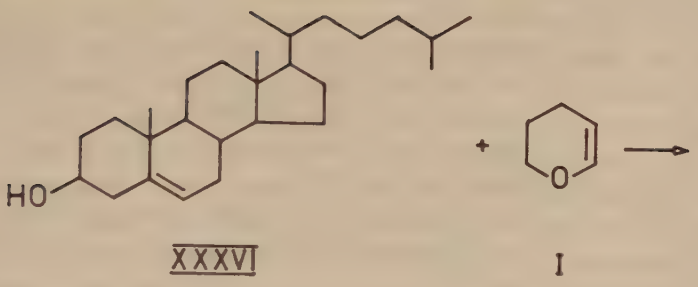
2.3. Verschiedene Stoffe mit Hydroxylgruppen

2.3.1. Steroide

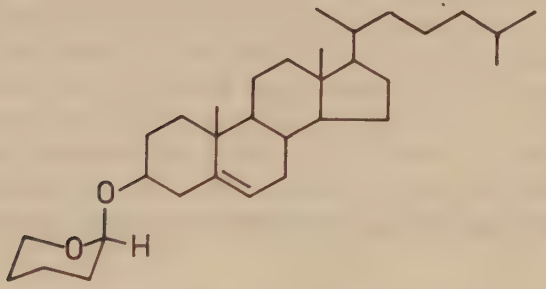
Die leichte Hydrolysierbarkeit der Tetrahydropyranyläther in saurem Milieu ist ein großer Vorteil beim Schutz von Hydroxylgruppen in Steroiden durch Addition an Dihydropyran, was eine große Zahl von Veröffentlichungen beweist[22)].

Für das Studium der Additionsreaktion von Steroiden an I haben wir als Modellbeispiel das Cholesterin (XXXVI) ausgewählt. Bei der Umsetzung entsteht ein weißer Niederschlag von Tetrahydropyranyl-(2)-oxy-3ß-cholesterin (XXXVIa), der aus Petroläther umkristallisiert wird und bei 156° schmilzt (Lit.: 154-155° [22b,c)]). Die erhaltene Substanzmenge entspricht einer Ausbeute von 89 % d.Th. (Lit.: 92 %).

22a) siehe 8)
b) W.G.Dauben und H.L.Bradlow, J.Amer.chem.Soc. 74, 559 (1952)
c) A.C.Ott, M.F.Murray und R.L.Pederson, J.Amer.chem.Soc. 74, 1239 (1952)
d) E.Elisberg, H.Vanderhaeghe und T.F.Gallagher, J.Amer.chem. Soc. 74, 2814 (1952)
e) P.deRuggieri und G.A.deFerrari, Ann.Chimica 48, 1048 (1958)
f) S.P.Barton, D.Burn, G.Cooley, B.Ellis und V.Petrow, J.chem.Soc.(London) 1959, 1957-62
g) A.Bowers, E.Denot und R.Becerra, J.Amer.chem.Soc. 82, 4007 (1960)
h) M.Nussim, Y.Mazur und F.Sondheimer, J.org.Chemistry 29, 1131 (1964)
i) A.D.Cross und I.T.Harrison, Steroids 6, 397 (1965)
k) W.W.Zorbach, W.Buehler und S.Saeki, Chem.Pharm.Bull. (Tokyo) 13, 735 (1965).



XXXVI I



XXXVIa

Der dc einheitliche Äther (DC siehe Abb. 41) läßt sich zur Konfigurationszuordnung verwenden, da im Kernresonanzspektrum (Abb. 42) die Bande des Protons am C-2 des Tetrahydropyranrings bei τ =5,31 ppm deutlich von den anderen Signalen getrennt ist. Bei einer Bandenbreite von 10 Hz ergibt sich für dieses Proton wie beim Cyclohexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther (IXa) (siehe S. 16) eine äquatoriale Stellung. Die Bande bei τ = 4,65 ppm ist dem Proton am C-6 des Cholesterins, die Bande bei τ = 6,48 ppm dem Proton am C-3 und den beiden Protonen am C-6 des Tetrahydropyrans, welche die gleiche chemische Verschiebung aufweisen, zuzuordnen. Die Integration über dem Multiplett zwischen τ = 7,62 und 9,33 ppm ergibt 49 Protonen, was genau den noch fehlenden Protonen entspricht.

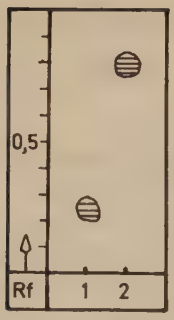


Abb. 41:
Schematisches DC von Cholesterin (XXXVI) und seinem Tetrahydropyranyläther (XXXVIa) auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Benzol/Aceton 94,5 + 5,5
Sprühreagens: $SbCl_3$
XXXVI und XXXVIa färben sich nach dem Besprühen und 10 Min. Erwärmen auf 110° violett.
1 = Cholesterin (XXXVI)
2 = Cholesterin-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXXVIa)

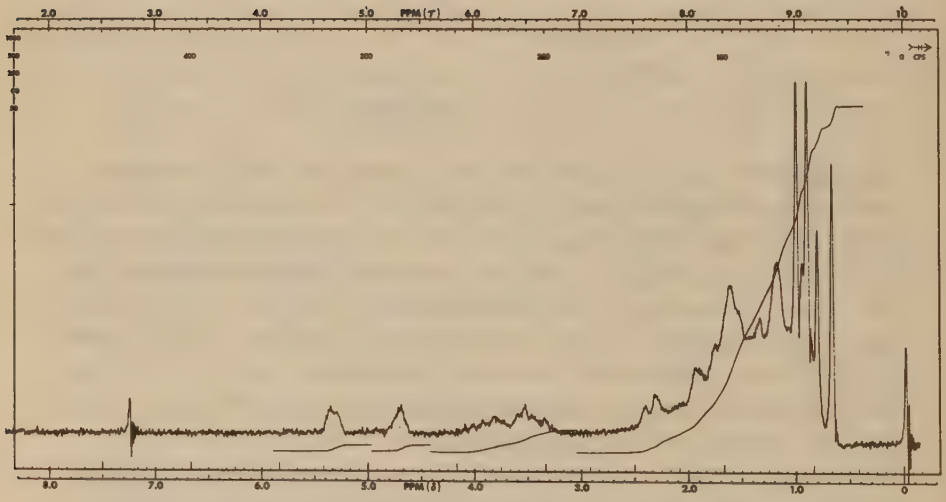


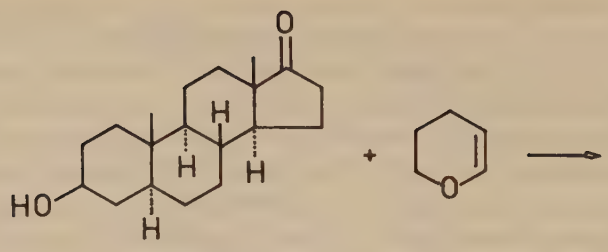
Abb. 42: NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von Cholesterin-(3ß)-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXXVIa).

Die 3ß-Stellung der Hydroxylgruppe im epi-Androsteron (XXXVII) läßt eine dem Cholesterin entsprechende Reaktionsfähigkeit an Dihydropyran erwarten. Wir erhielten unter ähnlichen Umsetzungsbedingungen 88 % d.Th. an epi-Androsterontetrahydropyranyl-(2)-äther (XXXVIIa). Zum Vergleich addierten wir Androsteron (XXXVIII), das eine 3α-OH-Gruppe besitzt, an Dihydropyran. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie mit XXXVII verlief die Reaktion äußerlich unterschiedlich. Bildete sich bei der Zugabe von epi-Androsteron zu der Lösung von I in n-Hexan beim Rühren ein voluminöser Niederschlag, der auch nach längerem Rühren nicht gelöst werden konnte, so war bei der Zugabe von Androsteron zu I in n-Hexan nach zweistündigem Rühren eine klare Lösung entstanden. Nach dem Abdestillieren des n-Hexans kristallisierte im Eisschrank eine gelblich-weiße Substanz aus, die nach Umkristallisation aus wenig n-Hexan 72 % d.Th. an Androsteron-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXXVIIIa) ergab. XXXVIIIa schmilzt bei 83-85°; XXXVIIa, das aus Äther umkristallisiert wurde, weist einen Schmelzpunkt von 139-141° auf.

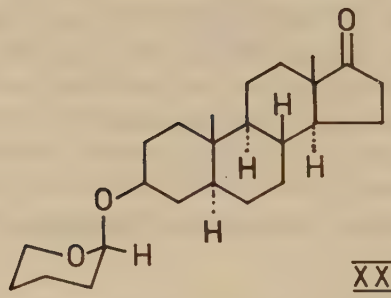
Das Kernresonanzspektrum von epi-Androsteron-tetrahydropyranyläther (XXXVIIa) (siehe Abb. 43) weist analog dem von Cholesterin-tetrahydropyranyläther (Abb. 42) bei τ = 5,25 ppm ein Singulett auf, das dem Proton am C-2 des Tetrahydropyranrings zuzuordnen ist. Bei τ = 5,95 bis 6,62 ppm erscheinen die Signale des Protons am C-3 des epi-Androsterons und der beiden Protonen am C-6 des Tetrahydropyrans. Nach Shoolery und Rogers[23] weist das axiale Proton am C-3 des epi-Androsterons ein Signal bei τ = 6,42 ppm auf, bei dem entsprechenden Tetrahydropyranyläther dürfte dementsprechend das Signal bei 6,45 ppm diesem axialen Proton zuzuordnen sein. Zum Vergleich erscheint im NMR-Spektrum von Androsteron-tetrahydropyranyläther (siehe Abb. 44) das Signal des äquatorialen Protons am C-3 bei 6,08 ppm, Shoolery und Rogers berichten von τ = 5,85 ppm für dieses

---

23) J.N.Shoolery und M.T.Rogers, J.Amer.chem.Soc. 80, 5121(1958)



XXXVII I



XXXVII a

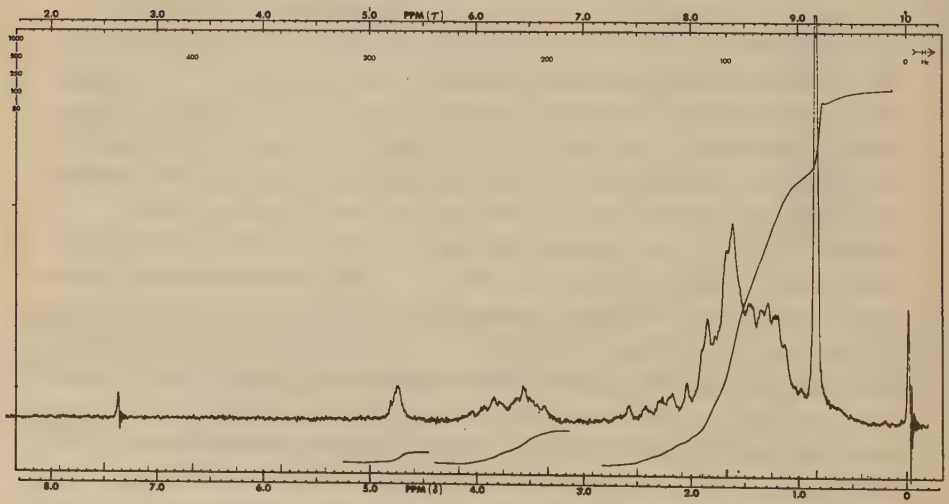
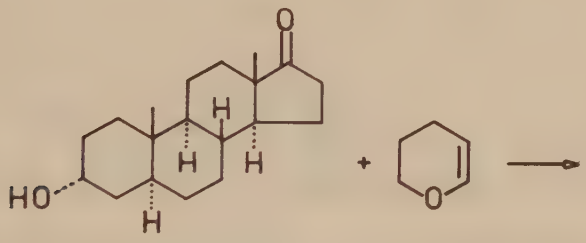
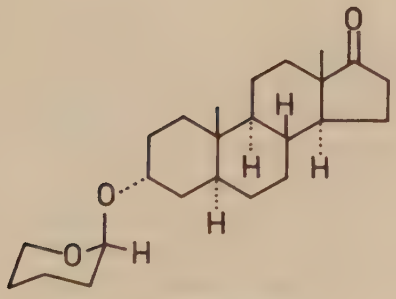


Abb. 43: NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von epi-Androsteron-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXXVIIa).

Proton im Androsteron. Die Konfiguration des epi-Androsterons und des Androsterons bleibt also im Tetrahydropyranyläther erhalten. Der Sauerstoff zwischen Tetrahydropyran und Steroid ist wie beim Cholesterin-tetrahydropyranyläther axial am Tetrahydropyranring verknüpft, denn die Bandenbreite des Signals für das Proton am C-2 des Tetrahydropyranrings (im Androsteron-tetrahydropyranyläther bei τ = 5,40 ppm) beträgt bei den drei Äthern 10 Hz, entsprechend der äquatorialen Lage des Protons.



XXXVIII I



XXXVIII a

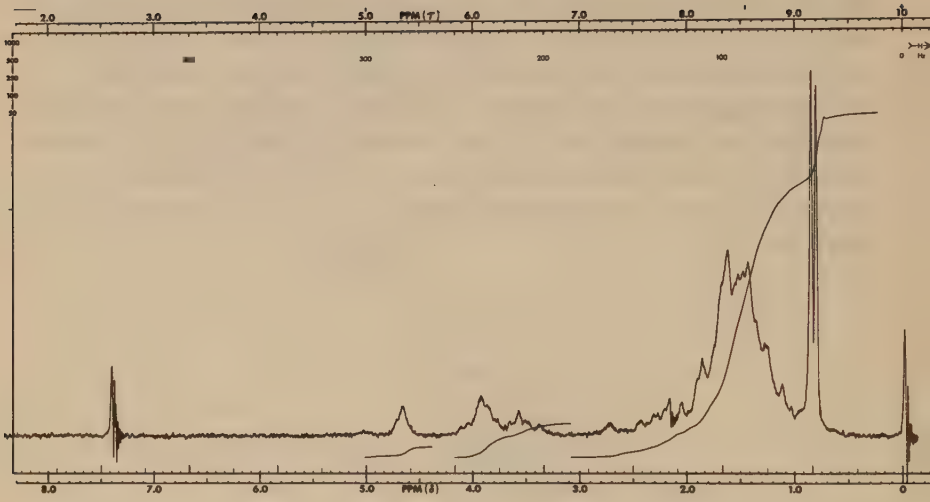
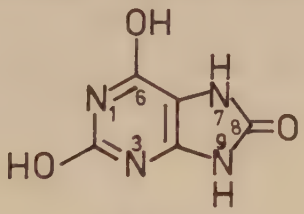


Abb. 44: NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von Androsteron-tetrahydropyranyl-(2)-äther (XXXVIIIa).

2.3.2. Purine

7-Hydroxyäthyltheophyllin addiert Dihydropyran fast quantitativ an der Hydroxylgruppe der Seitenkette (siehe S. 8). Wir wollten feststellen, ob die Harnsäure (XXXIX) an einem oder mehreren OH mit I addiert werden kann. Von den verschiedenen tautomeren Formen gibt die angegebene Formel am besten die Eigenschaften wieder, so daß man eventuell einen Bis(tetrahydropyranyl)äther hätte erwarten dürfen.



XXXIX

Die Umsetzung mit Dihydropyran erbrachte sehr wenig Umsetzungsprodukt der schwerlöslichen Harnsäure, das nur dc erfaßt werden konnte (DC siehe Abb. 45).

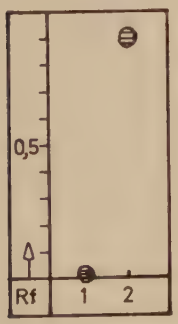


Abb. 45:
Schematisches DC von Harnsäure und dem Umsetzungsprodukt mit Dihydropyran auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: n-Butanol/Aceton/Chloroform/ konz.Ammoniak 40 + 30 + 30 + 10
Sprühreagens: $FeCl_3/J_2$
XXXIX und sein Tetrahydropyranyläther (XXXIXa) färben sich nach dem Besprühen braun.
1 = Harnsäure (XXXIX)
2 = Reaktionsprodukt von XXXIX mit I (XXXIXa)

Robins und Mitarbeiter[24] haben unter verschärften Bedingungen Dihydropyran mit 6-substituierten Purinen umgesetzt und teilweise in 9-Stellung durch Tetrahydropyran substituierte Derivate erhalten, so mit 6-Chlor-, 6-Jod-, 6-Methoxy- und 6-Alkylmercaptopurin, nicht aber mit Purin, Adenin, 6-Mercaptopurin und Hypoxanthin. Letztere Verbindung, die in der enolisierten Form in 6-Stellung eine Hydroxylgruppe hat, ergab auch keinen Tetrahydropyranyläther. Dementsprechend ist es nicht überraschend, daß Harnsäure weder einen Äther noch in 9-Stellung ein Additionsprodukt mit Dihydropyran ergeben hat. Die Dissoziationskonstante der Harnsäure entspricht mit $1{,}5 \cdot 10^{-6}$ ungefähr der von 2,4,6-Tribromphenol, und diese Acidität könnte die Ursache der negativen Reaktion mit Dihydropyran sein.

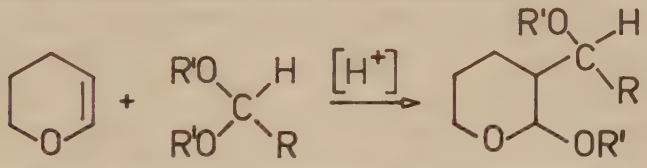
---

24) R.K.Robins, E.F.Godefroi, E.C.Taylor, R.L.Lewis und A.Jackson, J.Amer.chem.Soc. 83, 2574 (1961).

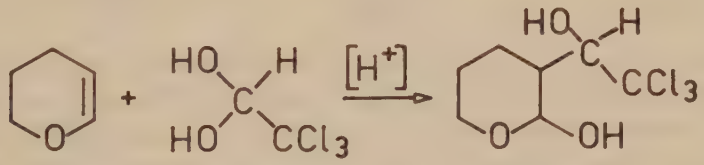
2.3.3. Aldehydhydrate

Aldehyde addieren Wasser unter Bildung der Aldehydhydrate, die jedoch nur in Ausnahmefällen wie beim Chloralhydrat (XL) isolierbar sind.

Setzt man Chloralhydrat mit Dihydropyran um, so tritt trotz Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung eine äußerst heftige Reaktion ein unter starker Wärmeentwicklung und Rotfärbung. Bei der Aufarbeitung erhält man ein Gemisch polymerer Dihydropyranverbindungen und kein Chloralhydratadditionsprodukt an I. Würde eine Reaktion entsprechend der mit Acetalen[25)]



ablaufen, dann müßte folgende Verbindung entstehen, die aber nicht festgestellt werden konnte:



I XL XLa

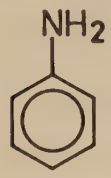
Die Entstehung der Verbindung XLa als erstes Produkt einer Umsetzung von XL mit I ist nicht auszuschließen; sie ist aber sicher äußerst reaktionsfähig und erklärt die Polymerisation.

---

25) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Auflage, 6/4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966 (S. 383).

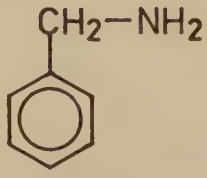
2.4. Amine

Glacet[6] hat über Tetrahydropyranderivate von Aminen berichtet und bei der Umsetzung von Anilin (XLI) mit Dihydropyran eine Ausbeute von 60 % N-Anilino-tetrahydropyran erhalten. Wir haben bei der Umsetzung des Anilins unter den gleichen Bedingungen im Autoklaven unter Stickstoff kein Tetrahydropyranylderivat bekommen. Ebenfalls negativ verliefen die Reaktionen des Dihydropyrans mit Cyclohexylamin (XLII) und Benzylamin (XLIII); beide Umsetzungen lieferten nur unumgesetztes Amin und Polymere des Dihydropyrans.



XLI

XLII



XLIII

Glacet hat die Umsetzung mit 1 % Phosphorsäure als Katalysator durchgeführt und zu 1 Mol Dihydropyran 1,5 Mol Anilin gegeben. Wir führten die Reaktion mit den in Abb. 46 angegebenen Mengenverhältnissen durch. Wie das DC (Abb. 46) zeigt, war jeweils nur sehr wenig oder gar kein Tetrahydropyranderivat des Anilins entstanden. Wahrscheinlich hat die rückläufige Zersetzungsreaktion des N-Anilino-tetrahydropyrans zu Anilin und Dihydropyran sowie zu dessen Polymeren das positive Ergebnis der Reaktion verhindert.

Abb. 46:
Schematisches DC von Anilin (XLI) und den Reaktionsprodukten aus XLI und Dihydropyran auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Benzol/Methanol 95 + 5
Sprühreagens: p-Dimethylaminobenzaldehyd 2 % in konz. HCl
O Sichtbarmachung im UV
● nach Besprühen gelb

1 = Anilin
2 = 1 Dihydropyran + 1 Anilin + 1 % H_3PO_4 (bezogen auf I)
3 = 1 " + 1 " + 1 % " (bezogen auf die Gesamtmenge)
4 = 1 " + 1 " + 1 p-Toluolsulfonsäure
5 = 1 " + 1,5 " + 1 % H_3PO_4
6 = 1,5 " + 1 " + 1 % " .

3. Zusammenfassung

Etwa 50 nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewählte Substanzen wurden mit 2,3-Dihydro-4H-pyran unter vergleichbaren Bedingungen mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator umgesetzt und die entstandenen Reaktionsprodukte mit chemischen und physikalischen Methoden untersucht und charakterisiert. 50 % der Substanzen lieferten isolierbare Addukte; 50 % der Stoffe reagierten nicht oder nur mit sehr geringen Ausbeuten. Es können danach folgende Regeln aufgestellt werden:

Substanzen mit primärer alkoholischer Hydroxylgruppe wie 1-Hexanol, 7-Hydroxyäthyltheophyllin und 1,6-Hexandiol addieren Dihydropyran leicht unter Bildung von Tetrahydropyranyl-(2)-äthern. Das basisch substituierte 6-Amino-1-hexanol ergab kein Reaktionsprodukt, Chloramphenicol kein rein darstellbares Addukt. Die durch Umsetzung mit Formaldehyd erhaltene Azomethinverbindung des 6-Amino-1-hexanols gab mit Dihydropyran einen Tetrahydropyranyläther.-
Basische Gruppen verhindern also die Reaktion.

Substanzen mit sekundärer alkoholischer Hydroxylgruppe wie 2-Hexanol, 3-Hexanol, Cyclohexanol, 1,4-Cyclohexandiol reagieren fast quantitativ mit Dihydropyran. Halogensubstitution wie bei 1,3-Dichlorpropanol-(2) erhöht die Reaktionsfähigkeit, basische Substitution wie bei Ephedrin und Pseudoephedrin verhindert die Umsetzung. N-Nitroso-ephedrin dagegen addiert Dihydropyran, womit wieder bewiesen war, daß basische Gruppen die Reaktion verhindern. Xanthydrol ergab in geringer Menge einen Tetrahydropyranyläther, ebenso die razemische Mandelsäure.

Substanzen mit tertiärer alkoholischer Hydroxylgruppe wie 2-Methylpentanol, Amylenhydrat und 3-Methyl-1-pentin-3-ol setzen sich ebenfalls gut mit Dihydropyran um. Benachbarte Olefin- oder Acetylengruppierungen behindern die Addition an Dihydropyran nicht.

Phenole, die nicht basisch oder stark sauer substituiert sind, wie Phenol, α-Naphthol, m- und p-Nitrophenol, p-Hydroxybenzoesäuremethylester, Hydrochinon und Diäthylstilböstrol bilden Tetrahydropyranyläther. m- und p-Aminophenol reagierten auf Grund ihrer basischen Substitution nicht, o-Nitrophenol, Salicylsäure und Methylsalicylat wegen der chelatartigen Bindung der Hydroxylgruppe. 2,4,6-Tribromphenol und m-Hydroxybenzoesäure gaben ihrer Acidität wegen kein Reaktionsprodukt; Vanillin lieferte kein isolierbares Produkt; m-Hydroxybenzoesäuremethylester und -äthylester bildeten überraschenderweise keine Tetrahydropyranyläther.

Als Modellsubstanz für Steroide diente Cholesterin, das quantitativ umgesetzt werden konnte. Sein Tetrahydropyranyläther wurde wie die entsprechenden Derivate von Androsteron, epi-Androsteron und Cyclohexanol zur Konfigurationszuordnung verwendet, wobei durch Kernresonanzspektroskopie eine Verschiebung des Gleichgewichts zur axialen Verknüpfung der Ätherbrücke des Tetrahydropyrans nachzuweisen war. Die Verknüpfung der Hydroxylgruppe am Steroid bleibt unverändert erhalten, während beim Cyclohexanol eine Gleichgewichtsverschiebung zur äquatorialen Lage der Ätherbrücke stattfindet.

Harnsäure gab ebenso wie Chloralhydrat kein isolierbares Umsetzungsprodukt; Chloralhydrat verursachte dabei eine starke Polymerisierung des Reaktionsgemisches.

Amine wie Anilin, Cyclohexylamin und Benzylamin ergaben trotz Variation der Bedingungen keine N-Tetrahydropyranylderivate.

Eine Trennung der bei der Addition an Dihydropyran entstehenden optischen Isomere wurde versucht beim Mandelsäuretetrahydropyranyläther, m-Aminophenyl-tetrahydropyranyläther, der durch Reduktion von m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyläther gewonnen wurde, und beim Hydrochinon-bis(tetrahydropyranyl)-äther. Nur bei letzterem konnte eine Trennung durch fraktionierende Kristallisation in eine razemische und eine Meso-Form erreicht werden.

4. Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt. Sie sind unkorrigiert angegeben.

Ultra-Violett-Absorptionsspektroskopie

Die Messungen erfolgten im Zeiss Spektrophotometer PQM II mit Quarz-Küvetten von 10 mm Schichtdicke in wasserfreiem Methanol.

Infrarot-Absorptionsspektroskopie

Die Spektren wurden in einem Beckman-Spektrophotometer IR-8 in KBr-Preßlingen bzw. in Chloroformlösung aufgenommen.

Kernresonanzspektroskopie

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte in einem Varian A-60-Gerät mit Deuterochloroform als Lösungsmittel. Als Referenzsignal diente Tetramethylsilan.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt. Hier wurde mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R" der Fa.Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman gearbeitet.

Molekulargewichte

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden mit dem Dampfdruck-Osmometer nach Knauer durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

Die DC-Analysen wurden mit der DESAGA-Grundausrüstung und mit Trägerplatten der Größe 20 x 20 cm durchgeführt. Sorptionsmittel: Kieselgel HF 254 "Merck" aktiviert 1 Stunde bei 110°.

Die Zusammensetzung der Fließmittel ist in Volumteilen bei den Abbildungen angegeben.
Die Detektion erfolgte durch Betrachten im UV-Licht bei 254 nm und 365 nm Strahlungsmaximum und durch Besprühen mit folgenden Sprühreagenzien:

a) Rhodamin B: 0,1 g Rhodamin B wurden in 20 ml Äthanol 96 % gelöst.
b) p-Dimethylaminobenzaldehyd: 0,5 g p-Dimethylaminobenzaldehyd wurden in 25 g konz. Salzsäure gelöst.
c) Antimonchlorid-Lösung: Als Sprühreagens diente eine Mischung von I. und II. zu gleichen Teilen.
   I. 2 ml Antimon(V)-chlorid wurden mit 8 ml CCl_4 gemischt.
   II. 25 g Antimon(III)-chlorid wurden in 75 g $CHCl_3$ gelöst.
d) Eisen(III)-chlorid/Jod-Lösung: 5 g $FeCl_3$ und 2 g Jod wurden in 50 ml Aceton und 50 ml Weinsäurelösung (20 % in Wasser) gelöst.

1-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran und 10,2 g frisch dest. 1-Hexanol werden nach Zusatz von 0,1 g p-Toluolsulfonsäure drei Stunden lang gerührt, das Reaktionsgemisch über 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert. Die bei 113°/17 Torr übergehende Fraktion wird aufgefangen.
Ausbeute: 15,4 g (82,8 % d.Th.)

$C_{11}H_{22}O_2$ (186,3) Ber.: C 70,97 H 11,83
Gef.: C 71,31 H 11,79

6-Amino-1-hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

4,2 g frisch destilliertes Dihydropyran werden mit 0,1 g p-Toluolsulfonsäure und 5,9 g 6-Amino-1-hexanol versetzt und 3 Stunden gerührt. Da bei Raumtemperatur keine Umsetzung stattfindet, wird auf 60° erwärmt. Die Lösung wird in Äther aufgenommen und mit 5 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird in den Eisschrank gestellt, nach mehreren Tagen kristallisiert eine Substanz aus, die auf Grund des

Schmelzpunkts von 183°, des IR-Spektrums und der Elementaranalyse als Aminohexanol identifiziert wird.

N-Methylen-6-amino-hexyl-(1)-tetrahydropyranyl-(2)-äther

3,9 g 6-Amino-1-hexanol werden unter Rühren mit 2,7 g einer 37 %igen Formaldehydlösung versetzt. Da die Temperatur sofort ansteigt, muß mit Eiswasser gekühlt werden. Nach 1/2 stündigem Rühren und Abkühlen auf Raumtemperatur werden 20 ml Äther zugegeben, die ätherische Phase abgetrennt, über Kaliumhydroxid getrocknet und der Äther abdestilliert. Die erhaltene Substanz (1,07 g) wird unter Rühren mit 0,85 g frisch dest. Dihydropyran und 0,01 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach zweistündigem Rühren werden 20 ml n-Hexan zugegeben, die Lösung mit 5%iger KOH ausgeschüttelt und das Lösungsmittel sowie überschüssiges Dihydropyran im Vakuum abdestilliert. Zurück bleibt eine hellgelbe, klare Flüssigkeit, die dc rein ist (DC siehe Abb. 47).

Ausbeute: 1,2 g (68 % d.Th.)

$C_{12}H_{23}NO_2$ (213,3) Die osmometrische Bestimmung des Molekulargewichts in Chloroform ergab den Wert 221.

Ber.: C 67,61 H 10,80 N 6,57

Gef.: C 67,80 H 10,30 N 6,38

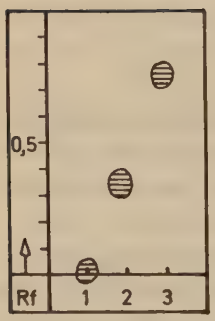


Abb. 47:
Schematisches DC von N-Methylen-amino-hexyl-tetrahydropyranyläther auf Kieselgel HF 254 "Merck".
Fließmittel: Chloroform
Sichtbarmachung im UV-Licht.

1 = 6-Amino-1-hexanol
2 = N-Methylen-aminohexanol
3 = N-Methylen-aminohexyl-tetrahydropyranyl-äther

1,6-Hexyl-bis(2-tetrahydropyranyl)äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden unter Rühren mit 0,05 g p-Toluolsulfonsäure und 5,9 g Hexandiol-(1,6) versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die entstandene Flüssigkeit wird unter Zusatz von 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert. Die Fraktionen bei 160-162°/14 Torr und 198-201°/14 Torr werden aufgefangen.

Fraktion 160-162°/14 Torr:
1-Hexan-6-ol-yl-tetrahydropyranyläther
Ausbeute: 2,48 g (24,1 % d.Th.)

$C_{11}H_{22}O_3$ (202,3) Ber.: C 65,35 H 10,89
Gef.: C 65,03 H 10,88

Fraktion 198-201°/14 Torr:
1,6-Hexyl-bis(2-tetrahydropyranyl)äther
Ausbeute: 7,3 g (51 % d.Th.)

$C_{16}H_{30}O_4$ (286,4) Ber.: C 67,04 H 10,47
Gef.: C 66,52 H 10,65

Tetrahydropyranyl-(2)-7-hydroxyäthyltheophyllin

11,2 g 7-Hydroxyäthyltheophyllin werden nach und nach unter Rühren und Erwärmen auf 60° zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach dreistündigem Rühren werden 100 ml trockenes n-Hexan zugegeben und das Reaktionsgemisch am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird 6 Stunden in den Eisschrank gestellt, dort kristallisiert eine Substanz aus, die bei 57°schmilzt. Der Niederschlag wird aus absolutem Äther umkristallisiert, der Schmelzpunkt bleibt nach dreimaligem Umkristallisieren bei 59°.
Ausbeute: 11,6 g (75,5 % d.Th.)

$C_{14}H_{20}N_4O_4$ (308,3) Ber.: C 54,49 H 6,49 N 18,16
Gef.: C 52,76 H 6,52 N 18,09

Chloramphenicol-tetrahydropyranyl-(2)-äther

4,1 g Chloramphenicol werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zu 4,2 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,05 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach dreistündigem Rühren wird auf 60° erwärmt und 2 Stunden weitergerührt. Danach wird das überschüssige Dihydropyran im Vakuum abdestilliert, der Rückstand dc untersucht, in absolutem Äther gelöst und mit n-Hexan ausgefällt. Man erhält ein dc unreines Produkt.

Dieses ölige Produkt wird auf eine Kieselgelsäule (Länge 30 cm, Durchmesser 2 cm, Kieselgel 0,2-0,5 mm) gebracht und mit trockenem Chloroform eluiert. Man erhält ein dc reines Produkt, nachdem das Lösungsmittel abdestilliert worden ist. Die Elementaranalyse stimmt aber nicht mit den berechneten Werten überein.

Die gleiche Reaktion wird mit 4,1 g Chloramphenicol und 16,8 g Dihydropyran (8facher Überschuß) wie oben durchgeführt. Man erhält auch kein einwandfreies Produkt.

$C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_7$ (491,4)	Ber.:	C 51,32	H 5,70	Cl 14,05	N 5,70
	Gef.:	C 57,61	H 7,36	Cl 12,51	N 3,20

2-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und langsam unter Rühren mit 10,2 g frisch destilliertem 2-Hexanol versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird unter Zusatz von 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 14,5 g (78 % d.Th.)

Sdp. 93-94°/13 Torr

$C_{11}H_{22}O_2$ (186,3)	Ber.:	C 70,97	H 11,83
	Gef.:	C 71,33	H 11,82

3-Hexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

Zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran werden langsam unter Rühren 0,1 g wasserfreie p-Toluolsulfonsäure und 10,2 g frisch destilliertes 3-Hexanol gegeben. Nach 3stündigem Rühren wird unter Zusatz von 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert.
Ausbeute: 13,2 g (71 % d.Th.)
Sdp. 97-98°/ 14 Torr

$C_{11}H_{22}O_2$ (186,3) Ber.: C 70,97 H 11,83
Gef.: C 71,27 H 11,68

Cyclohexyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran und 10,0 g frisch destilliertes Cyclohexanol werden nach Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure geschüttelt und 3 Stunden stehen gelassen. Nach Zusatz von 3 Rotuli Kaliumhydroxid wird im Vakuum destilliert und die bei 114-115°/14 Torr übergehende Fraktion aufgefangen. Man erhält eine farblose Flüssigkeit von aromatischem Geruch.
Ausbeute: 13,5 g (73,4 % d.Th.)
Sdp. 114-115°/14 Torr; Lit.[22b] 94-95°/5 Torr.

$C_{11}H_{20}O_2$ (184,3) Ber.: C 71,74 H 10,87
Gef.: C 70,60 H 10,73

1,4-Cyclohexyl-bis(2-tetrahydropyranyl)äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden unter Rühren und Eiskühlung mit einem Gemisch von 5,8 g 1,4-Cyclohexandiol und 0,12 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird auf 60° erwärmt, nach 1 Stunde mit 100 ml Chloroform versetzt und mit 5 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Das Chloroform wird abdestilliert und der Rückstand in den Eisschrank gestellt. Nach zweitägigem Stehen kristallisiert eine Substanz vom Schmp. 91° aus. Sie wird dreimal aus n-Hexan umkristallisiert und schmilzt dann bei 95°.
Ausbeute: 6,4 g (45 % d.Th.)

$C_{16}H_{28}O_4$ (284,4) Ber.: C 67,61 H 9,86
Gef.: C 67,64 H 10,18

1,3-Dichlor-2-propyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

4,2 g frisch destilliertes Dihydropyran werden mit 0,05 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und unter Rühren langsam mit 6,45 g 1,3-Dichlor-2-propanol versetzt. Unter starker Wärmeentwicklung geht eine heftige Reaktion vor sich, so daß das Reaktionsgemisch mit Eiswasser gekühlt werden muß. Nach 2stündigem Rühren wird die Flüssigkeit unter Zusatz von 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert.
Ausbeute: 9,6 g (90 % d.Th.)
Sdp. 119-120°/13 Torr

$C_8H_{14}Cl_2O_2$ (213,1) Die osmometrische Bestimmung des Molekulargewichts in Chloroform ergab 215,0.
Ber.: C 45,07 H 6,57 Cl 33,33
Gef.: C 46,19 H 6,61 Cl 32,59

Xanthydrol-tetrahydropyranyl-(2)-äther

49,5 g einer 10 %igen methanolischen Lösung werden im Vakuum destilliert, das zurückbleibende Xanthydrol in Chloroform aufgenommen und diese Lösung tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zu 4,2 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach dreistündigem Rühren wird das Chloroform abdestilliert und der Rückstand in den Eisschrank gestellt. Nach zweiwöchigem Stehen kristallisiert eine Substanz aus, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus n-Hexan ab 130° sublimiert und bei 173-174° schmilzt.
Ausbeute: 0,55 g (8% d.Th.)

$C_{18}H_{18}O_3$ (282,3) Ber.: C 76,60 H 6,38
Gef.: C 78,20 H 6,72

Mandelsäure-tetrahydropyranyl-(2)-äther

7,6 g raz. Mandelsäure werden nach und nach zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach 5 Stunden Rühren unter Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch 3 Tage im Eisschrank stehen gelassen, es kristallisiert eine Substanz aus, die nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 50-70°) bei 105° schmilzt.

Ausbeute: 1,2 g (11 % d.Th.)

Dieselbe Reaktion wird mit 7,6 g D-Mandelsäure durchgeführt, man erhielt aber kein Umsetzungsprodukt, ebenso bei der Reaktion mit L-Mandelsäure.

$C_{13}H_{16}O_4$ (236,3) Ber.: C 66,02 H 6,77
Gef.: C 65,83 H 6,94

L-Ephedrin-tetrahydropyranyl-(2)-äther

6,3 g frisch destilliertes Dihydropyran werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und 8,25 g L-Ephedrin versetzt. Nach 5stündigem Rühren werden 50 ml wasserfreier Äther zugegeben und die Lösung dreimal mit 5 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Der Äther wird abdestilliert, zurück bleibt eine zähflüssige Lösung, aus der nach dreitägigem Stehen im Eisschrank quantitativ das L-Ephedrin auskristallisiert.

L-Ephedrin-hydrochlorid-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und 10,08 g L-Ephedrin-hydrochlorid versetzt. Nach 4 stündigem Rühren wird 2 Stunden auf 60° erwärmt, 50 ml neutralisiertes, wasserfreies Chloroform zugegeben und der entstandene Rückstand von der Lösung abfiltriert. Der Rückstand enthält das eingesetzte Ephedrin-hydrochlorid in quantitativer Menge.

Dieselbe Reaktion wird in der Weise durchgeführt, daß das Ephedrin-hydrochlorid in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid

gelöst und dann zu Dihydropyran gegeben wird. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels findet man das Ephedrin-hydrochlorid quantitativ wieder.

(+)-Pseudoephedrin-hydrochlorid-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden nach und nach unter Rühren und Erwärmen auf 60° mit 50 ml wasserfreiem Chloroform, 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und 10,08 g (+)-Pseudoephedrin-hydrochlorid versetzt. Unter Rückfluß wird 3 Stunden erwärmt und gerührt, danach das Chloroform abdestilliert und nach dreitägigem Stehen des Rückstands im Eisschrank das Pseudoephedrin-hydrochlorid quantitativ wiedergewonnen.

N-Nitroso-ephedrin-tetrahydropyranyl-(2)-äther

Zu einer Lösung von 2,01 g Ephedrin-hydrochlorid in 5 ml Wasser und 1 Tropfen konz. Salzsäure werden tropfenweise 0,76 g Natriumnitrit in 2 ml Wasser gelöst gegeben. Nach Zugabe von 1 Tropfen konz. HCl wird die Lösung trüb-grau, nach einstündigem Rühren wird das Nitrosamin in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Nitrosamin wird unter Rühren mit 0,84 g Dihydropyran und einer Spur p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach zweistündigem Rühren in wasserfreiem Äther aufgenommen, zweimal mit 5 %iger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, über wasserfreiem Na_2CO_3 getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand in den Eisschrank gestellt. Dort kristallisiert eine Substanz aus, die nach Umkristallisieren aus n-Hexan bei 103° schmilzt.

Ausbeute: 1,7 g (61,2 % d.Th.)

$C_{15}H_{22}N_2O_3$ (278,3)	Ber.:	C 64,75	H 7,91	N 10,07
	Gef.:	C 64,29	H 7,82	N 10,11

2-Methyl-2-pentyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden nach Zusatz von 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure langsam und unter Rühren mit 10,2 g 2-Methyl-2-pentanol versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird unter Zusatz von 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert und die Fraktion bei 97°/18 Torr aufgefangen.
Ausbeute: 6,0 g (32 % d.Th.)

$C_{11}H_{22}O_2$ (186,3)	Ber.:	C 70,97	H 11,83
	Gef.:	C 71,07	H 11,74

2-Methyl-2-butyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und unter Rühren langsam mit 8,8 g 2-Methyl-2-butanol versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird unter Zusatz von 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert; die bei 75°/16 Torr übergehende Fraktion wird aufgefangen.
Ausbeute: 7,5 g (43,6 % d.Th.)

$C_{10}H_{20}O_2$ (172,3)	Ber.:	C 69,77	H 11,63
	Gef.:	C 69,59	H 11,54

3-Methyl-1-pentin-3-yl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden mit 0,05 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und unter Rühren langsam mit 9,8 g 3-Methyl-1-pentin-3-ol versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch unter Zusatz von 2 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert.
Sdp. 84-86°/14 Torr
Ausbeute: 9,3 g (51 % d.Th.)

$C_{11}H_{18}O_2$ (182,3)	Ber.:	C 72,41	H 9,88
	Gef.:	C 72,20	H 9,96

Phenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und langsam unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung mit 9,4 g Phenol versetzt. Nach zweistündigem Rühren wird die Reaktionsflüssigkeit mit 30 ml trockenem Äther versetzt und dreimal mit 20 ml 5 %iger Kaliumhydroxidlösung und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird über wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Sdp. 106°/13 Torr

Ausbeute: 12,6 g (71 % d.Th.)

$C_{11}H_{14}O_2$ (178,2) Ber.: C 74,16 H 7,87
Gef.: C 74,29 H 7,55

1-Naphthyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

14,4 g α-Naphthol werden langsam unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,05 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach dreistündigem Rühren werden 50 ml trockener Äther zugesetzt, die Lösung dreimal mit 5 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt, bis kein α-Naphthol mehr in der Lösung ist. Anschließend wird mit Wasser nachgewaschen, die Lösung über wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand zu destillieren versucht. Trotz des Vakuums zersetzt sich der Tetrahydropyranyläther unter Bildung weißer Dämpfe.

Ausbeute: 16,4 g (72 % d.Th.) Rohprodukt

$C_{15}H_{16}O_2$ (228,3) Ber.: C 78,95 H 7,02
Gef.: C 79,27 H 7,08

o-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

6,95 g o-Nitrophenol werden unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung langsam zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydro-

pyran gegeben, das mit o,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach dreistündigem Rühren und Kühlen werden 50 ml trockener Äther zugegeben und die Lösung 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Die Lösung wird mit 10 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt und der Äther sowie das überschüssige Dihydropyran abdestilliert. Zurück bleibt eine leichte, gelbbraune Flüssigkeit, die in den Eisschrank gestellt wird. Es kristallisiert auch nach mehrwöchigem Stehen nichts aus.

m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

6,95 g m-Nitrophenol werden in 50 ml wasserfreiem Äther gelöst und unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung langsam zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach dreistündigem Rühren und Kühlen wird der Äther und das überschüssige Dihydropyran abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert im Eisschrank aus und wird in Petroläther (Sdp. 50-70°) umkristallisiert.

Weiße Kristalle, Schmp. 41-42°.

Ausbeute: 7,38 g (66,2 % d.Th.)

$C_{11}H_{13}NO_4$ (223,2) Die osmometrische Bestimmung des Molekulargewichts in Chloroform ergab 219.

Ber.: C 59,20 H 5,83 N 6,28

Gef.: C 59,13 H 5,73 N 6,15

p-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

Darstellung wie m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther. Umkristallisation aus n-Hexan.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 54-55°.

Ausbeute: 5,64 g (50,6 % d.Th.)

$C_{11}H_{13}NO_4$ (223,2) Ber.: C 59,20 H 5,83 N 6,28

Gef.: C 59,15 H 5,87 N 5,77

m-Aminophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther[19)]

3,7 g m-Nitrophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther werden in verd. Ammoniaklösung aufgeschlämmt und zu einer Suspension von Eisen(II)-hydroxid gegeben, die aus 28,0 g $FeSO_4$ + 7 H_2O und 23 ml konz. Ammoniaklösung in 200 ml Wasser hergestellt wird. Das Ganze wird 5 Minuten gekocht, das Eisen(III)-hydroxid abfiltriert, mit verd. Ammoniaklösung und Wasser ausgewaschen, das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt, der Äther abdestilliert. Der Rückstand enthält m-Nitro- und m-Aminophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther. Die Trennung erfolgt auf einer Kieselgelsäule: Kieselgel 0,2-0,5 mm, Länge der Säule 40 cm, Durchmesser 18 mm, Elutionsmittel Benzol.
Der erhaltene m-Aminophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther wurde mit (+)-Campher-ß-sulfonsäure in Chloroform gelöst versetzt und zersetzte sich sehr rasch zu m-Aminophenol und Polymeren des Dihydropyrans.

p-Aminophenyl-tetrahydropyranyl-(2)-äther

10,9 g p-Aminophenol werden unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung langsam zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Unter Eiskühlung wird 5 Stunden gerührt, 50 ml trockener Äther zugegeben und 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Die Lösung wird 5 mal mit 10 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt, der Äther und das nicht umgesetzte Dihydropyran abdestilliert. Zurück bleibt eine kleine Menge brauner Flüssigkeit.

Salicylsäure-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,4 g frisch destilliertes Dihydropyran werden nach Zugabe von 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure unter Rühren und Kühlen auf -15° nach und nach mit 13,8 g Salicylsäure versetzt. Nach kurzer Zeit entsteht ein weißer Niederschlag, das Reaktionsgemisch wird zu einem dicken Brei. Wird der Niederschlag auf der Nutsche gesammelt, dann findet man nach dem Auswaschen mit n-Hexan die reine Salicylsäure in quantitativer Ausbeute wieder.

Salicylsäuremethylester-tetrahydropyranyl-(2)-äther

15,2 g frisch destilliertes Methylsalicylat werden tropfenweise zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist, und das Ganze unter Eiskühlung 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum destilliert und dabei das Methylsalicylat quantitativ wiedergewonnen.

m-Hydroxybenzoesäure-tetrahydropyranyl-(2)-äther

13,8 g m-Hydroxybenzoesäure werden nach und nach unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zu 12,6 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach dreistündigem Rühren wird vom Rückstand abfiltriert, das Reaktionsprodukt im Vakuum destilliert und aus den Rückständen mit heißem Alkohol die m-Hydroxybenzoesäure wiedergewonnen.

m-Hydroxybenzoesäuremethylester-tetrahydropyranyl-(2)-äther

15,2 g m-Hydroxybenzoesäuremethylester werden wie m-Hydroxybenzoesäure umgesetzt, wobei man auch kein Reaktionsprodukt erhält.

m-Hydroxybenzoesäureäthylester-tetrahydropyranyl-(2)-äther

16,6 g m-Hydroxybenzoesäureäthylester werden wie m-Hydroxybenzoesäure umgesetzt. Man erhält ebenfalls kein Reaktionsprodukt.

p-(2-Tetrahydropyranyl-)hydroxybenzoesäuremethylester

7,6 g Nipagin werden nach und nach unter Rühren zu 6,3 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Nach 5 stündigem Rühren wird auf 70° erwärmt. Danach werden 200 ml Petroläther (Sdp. 50-70°) zugegeben und das Ganze unter Rückfluß durch Rühren und

Erhitzen in Lösung gebracht. Nach eintägigem Stehen im Eisschrank kristallisiert eine Substanz aus, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 50-70°) bei 61-63° schmilzt.

Ausbeute: 5,2 g (44 % d.Th.)

$C_{13}H_{16}O_4$ (236,3) Die osmometrische Bestimmung des Molekulargewichts in Chloroform ergab 233.

Ber.: C 66,02 H 6,77

Gef.: C 65,23 H 6,85

2,4,6-Tribromphenyl-(1)-tetrahydropyranyl-(2)-äther

4,2 g frisch destilliertes Dihydropyran werden nach und nach unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und 8,3 g 2,4,6-Tribromphenol versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch, das zu Beginn der Reaktion mit 50 ml trockenem Äther versetzt wird, mit 5 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt, mit Wasser nachgewaschen und der Äther abdestilliert. Zurück bleibt ein braunes Öl, das dc untersucht wird (siehe S. 49) und praktisch keinen Tetrahydropyranyläther enthält.

Vanillin-tetrahydropyranyl-(2)-äther

3,8 g Vanillin werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser nach und nach zu 4,2 g frisch destilliertem Dihydropyran, das mit 0,05 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure und 0,1 g Na_2SO_3 versetzt ist, gegeben. Nach dreistündigem Rühren werden 60 ml n-Hexan zugegeben und am Rückflußkühler 1 Stunde auf 60° erwärmt. Die Lösung wird in den Eisschrank gestellt; da nach mehreren Tagen nichts auskristallisiert ist, wird das n-Hexan abdestilliert und der Rückstand dc untersucht (siehe S. 50).

Hydrochinon-bis(tetrahydropyranyl)äther[9)]

Zu 16,8 g frisch destilliertem Dihydropyran werden nach Zusatz von 4 Tropfen konz. Salzsäure langsam und unter Eiskühlung

5,5 g Hydrochinon gegeben. Über Nacht wird gerührt, 40 ml Chloroform zugegeben und die Lösung 6 mal mit 10 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgewaschen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel und das überschüssige Dihydropyran im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in n-Hexan gelöst, es kristallisiert eine Substanz aus, die nach 5maligem Umkristallisieren den Schmp. 133-135° zeigt. Durch fraktionierende Kristallisation aus n-Hexan erhält man Kristalle vom Schmp. 74-75° und einen pulverigen Anteil vom Schmp. 99-104°.

Ausbeute: α-Isomer 2,2 g (15,8 % d.Th.)
ß-Isomer 0,3 g (2,2 % d.Th.)
Pulver 7,8 g (56,0 % d.Th.)
10,3 g (74,0 % d.Th.)

$C_{16}H_{22}O_4$ (278,4) Ber.: C 69,04 H 7,97
Gef.: C 68,90 H 7,92

Diäthylstilböstrol-bis(2-tetrahydropyranyl)äther

6,7 g trans-Diäthylstilböstrol werden nach und nach unter Rühren zu einer Mischung von 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran und 50 ml trockenem n-Hexan gegeben, die mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Das Ganze wird 2 Stunden gerührt und mit 50 ml trockenem Äther versetzt, dreimal mit 5 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt und die Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und die Lösung zum Auskristallisieren in den Eisschrank gestellt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform zeigen die weißen Kristalle einen Schmp. von 186-187°.

Ausbeute: 10,0 g (92 % d.Th.)

$C_{28}H_{36}O_4$ (436,6) Ber.: C 76,89 H 8,24
Gef.: C 76,52 H 8,25

Cholesterin-tetrahydropyranyl-(2)-äther

19,3 g Cholesterin werden in 100 ml Petroläther (Sdp. 50-70°) gelöst und unter Rühren zu 12,6 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,1 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Das Reaktionsgemisch wird am Rückflußkühler 2 Stunden auf 60° erhitzt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der auf einer G 3-Fritte gesammelt wird. Die Kristalle werden aus Petroläther umkristallisiert und schmelzen bei 156°.
Ausbeute: 20,9 g (89 % d.Th.)

$C_{32}H_{54}O_2$ (470,8) Ber.: C 81,70 H 11,49
Gef.: C 81,88 H 11,67

Androsteron-tetrahydropyranyl-(2)-äther

2,9 g Androsteron werden unter Rühren zu einer Lösung von 1,26 g frisch destilliertem Dihydropyran in 25 ml n-Hexan gegeben, die mit 0,02 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Das Gemisch wird so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Danach wird zweimal mit 5 %iger KOH ausgeschüttelt, mit wasserfreiem Na_2CO_3 getrocknet und das n-Hexan abdestilliert. Der flüssige Rückstand wird in den Eisschrank gestellt, es kristallisiert eine Substanz aus, die nach Umkristallisieren aus n-Hexan bei 83-85° schmilzt.
Ausbeute: 2,7 g (72,2 % d.Th.)

$C_{24}H_{38}O_3$ (374,4) Ber.: C 77,01 H 10,16
Gef.: C 76,56 H 10,22

epi-Androsteron-tetrahydropyranyl-(2)-äther

2,9 g epi-Androsteron werden unter Rühren zu einer Lösung von 1,26 g frisch destilliertem Dihydropyran in 25 ml n-Hexan gegeben, die mit 0,02 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt, dabei bildet sich ein voluminöser Niederschlag, der auf der Fritte gesammelt, in Chloroform gelöst und zweimal mit 5 %iger KOH ausgeschüttelt wird. Das Chloroform wird im Vakuum abdestilliert, der

flüssige Rückstand in den Eisschrank gestellt. Dort kristallisiert eine Substanz aus, die nach Umkristallisieren aus wenig Äther bei 139-141° schmilzt.
Ausbeute: 3,3 g (88,2 % d.Th.)

$C_{24}H_{38}O_3$ (374,4) Ber.: C 77,01 H 10,16
Gef.: C 76,49 H 9,99

Harnsäure-tetrahydropyranyl-(2)-äther

4,2 g Harnsäure werden nach und nach unter Rühren zu 12,6 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,05 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Dem Brei werden 100 ml wasserfreies Chloroform zugesetzt und das Gemisch am Rückflußkühler auf 60° erwärmt. Nach 5stündigem Rühren und Erwärmen wird die nicht umgesetzte Harnsäure abfiltriert, das Chloroform vom Filtrat abdestilliert und der geringe verbleibende Rückstand, eine farblose Flüssigkeit, dc untersucht.

Chloralhydrat-tetrahydropyranyl-(2)-äther

8,25 g Chloralhydrat werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zu 8,4 g frisch destilliertem Dihydropyran gegeben, das mit 0,05 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt ist. Es tritt eine heftige Reaktion ein unter starker Wärmeentwicklung und Rotfärbung. Nach zweistündigem Rühren werden 50 ml n-Hexan zugegeben, das Reaktionsprodukt dreimal mit 25 ml 5 %iger Kaliumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Das n-Hexan wird abdestilliert und der Rückstand in den Eisschrank gestellt. Es bilden sich aber trotz mehrwöchigem Stehen keine Kristalle aus der geringen Menge der leicht harzigen Flüssigkeit.

N-Anilino-tetrahydropyran-(2)[6]

42,0 g frisch destilliertes Dihydropyran werden mit 70,0 g frisch destilliertem Anilin und 1,0 g Phosphorsäure versetzt und unter Stickstoff im Autoklaven 55 Minuten auf 155° erwärmt

und gerührt. Nach dem Abkühlen wird das dickflüssige hellbraune Reaktionsgemisch dc untersucht und nach Zusatz von 5 Rotuli Kaliumhydroxid im Vakuum destilliert. Man erhält Dihydropyran, Anilin und einen zähen Rückstand von Dihydropyranpolymeren.

N-Benzylamino-tetrahydropyran-(2)

53,6 g frisch destilliertes Benzylamin werden mit 42,0 g frisch destilliertem Dihydropyran und 0,5 g Phosphorsäure versetzt und im Autoklaven unter Stickstoff eine Stunde unter Rühren auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das rötliche Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert unter Zusatz von 5 Rotuli Kaliumhydroxid. Man erhält Dihydropyran, Benzylamin und einen zähen polymeren Rückstand.

N-Cyclohexylamino-tetrahydropyran-(2)

49,6 g frisch destilliertes Cyclohexylamin werden mit 42,0 g frisch destilliertem Dihydropyran und 0,5 g wasserfreier p-Toluolsulfonsäure versetzt und im Autoklaven unter Stickstoff eine Stunde auf 140° erwärmt und gerührt. Nach dem Abkühlen wird das hellbraune Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert unter Zusatz von 5 Rotuli Kaliumhydroxid. Man erhält Dihydropyran, Cyclohexylamin und im Rückstand polymere Dihydropyranderivate.

L e b e n s l a u f

Am 22.Juni 1942 wurde ich, Dieter Egle, als zweiter Sohn des Kaufmanns Willy Egle und seiner Ehefrau Else, geb.Hauser, in Heilbronn a.N. geboren.

Von 1948-1952 besuchte ich die Volksschule in Tuttlingen und wechselte dann auf das Gymnasium am selben Ort über, wo ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Rathaus-Apotheke in Tuttlingen bestand ich 1963 die Pharmazeutische Vorprüfung in Stuttgart. Im Sommersemester 1963 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Universität Tübingen, das ich im Oktober 1966 mit der Pharmazeutischen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Tübingen abschloß.

Nach der anschließenden Kandidatenzeit in der Jenfelder-Apotheke in Hamburg begann ich im September 1967 unter der Anleitung von Herrn Professor Dr.H.Auterhoff im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen mit der Dissertation "Reaktionen mit Dihydropyran", die ich im Oktober 1969 abschloß. Ab Mai 1968 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig und ab Januar 1969 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Am 27.September 1968 heiratete ich die Apothekerin Fräulein Hella Drescher.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Prof.Dr.H.Auterhoff waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten: H.Feltkamp, E.Graf, W.Hückel, K.Hummel, H.Möhrle, F.Moll (Pharmazie); M.Hanack, E.Müller, W.Rüdorff (Chemie); E.Bünning, A.Grahle, K.Mägdefrau (Botanik); F.Lembeck, H.Uehleke (Pharmakologie); R.E.Bader (Hygiene) und H.Krüger (Physik).